

Nata Rausku

**DIFFUUSISTI INFILTROIVIEN ASTROSYTOOMIEN HOITO JA
KEMOSÄDEHOIDON VAIKUTUS GLIOBLASTOOMAN
ELINAJANENNUSTEESEEN TAYS:SSA VUOSINA 1994-2012**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tammikuu 2019

TIIVISTELMÄ

Nata Rausku: Diffuusisti infiltroivien astrozytroomien hoito ja kemosädehoidon vaikutus glioblastooman elinajanennusteeseen TAYS:ssa vuosina 1994-2012

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma

Tammikuu 2019

Diffuusisti infiltroivat astrozytroomat ovat yleisin glioomatyyppejä aikuisilla. Niillä on taipumus uusiutua ja kehittyä ajan myötä pahanlaatuisemmiksi. Glioblastooma vastaa WHO:n gradusluokkaa IV. Se on kaikista yleisin ja malignein primaari aivokasvain. Nykyinen glioblastooman hoitoprotokolla on leikkaus ja tätä seuraava säde- ja temotsolomidihoidon yhdistäminen eli kemosädehoito ja kemosädehoidon jälkeinen jaksottainen temotsolomidilääkitys. Hoito on vakiinnuttanut paikkansa suuren satunnaistetun tutkimuksen myötä, jossa kemosädehoidon todettiin pidentävän aikaa taudin etenemiseen ja elinaikaa (Stupp ym. 2005).

Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia Tampereen yliopistollisessa sairaalassa vuosina 1994-2012 leikattujen gradusten II-IV diffuusisti infiltroivien astrozytroomien elinajanennusteita suhteutettuna erilaisiin potilaisiin, hoitopaikkaan, eri ajanjaksoihin ja hoitoihin liittyviin muuttujiin. Tavoitteena oli erityisesti selvittää TAYS:ssa vuonna 2004 aloitetun kemosädehoidon vaikutus glioblastoomapotilaiden elinajanennusteeseen.

Tutkimuksen potilaat valittiin aiemmin luodun potilastiedoston perusteella, joka sisälsi tiedot TAYS:ssa otetuista ja histologisesti todetuista astrozyttisistä gliooma -näytteistä. Potilaksi soveltuivat vuosina 1994-2012 operoidut gradusten II-IV diffuusisti infiltroivat gliooma -potilaat. Tutkimuksen potilasaineisto käsitti 737 leikattua glioomapotilasta, joista oli yhteensä 737 glioomanäytettä. Potilaat jaettiin kahteen joukkoon liittyen temotsolomidi-sytostaatin käyttöönottoon TAYS:ssa onkologisissa hoitomuodoissa vuonna 2004: vuosina 1994-2003 leikatut ja vuosina 2004-2012 leikatut. Glioblastoomapotilaita aineistossa oli yhteensä 573 kappaletta, vuosina 1994-2003 265 kappaletta ja vuosina 2004-2012 308 kappaletta. Tutkimme eri aikakausina leikattujen glioomapotilaiden elinajanennustetta. Onkologisten hoitojen vaikutusta elinajanennusteeseen tutkimme tarkemmin vain vuosina 2002-2012 leikattujen glioomapotilaiden suhteen. Kemosädehoidon suhteen vertailimme vuosina 1994-2003 sädehoidon saaneita glioblastoomapotilaita vuosina 2004-2012 kemosädehoidon saaneisiin glioblastoomapotilaisiin. Tulokset analysoitiin tilastollisesti IBM Statistic 22 -ohjelmalla (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Analyysiä käytettiin Kaplan-Meier-testejä.

Tässä tutkimuksessa glioblastoomapotilaiden kahden vuoden elinajanennuste parantui selvästi vuosien 1994-2003 ennustearvosta 8% vuosien 2004-2012 ennustearvoon 20% ($p=0.000$). Vuosina 1994-2003 sädehoidon saaneiden glioblastoomapotilaiden kahden vuoden elinajanennuste oli 14% ja vuosina 2004-2012 kemosädehoidon saaneiden glioblastoomapotilaiden kahden vuoden elinajanennuste oli 38% ($p=0.000$). Potilasaineistossamme totesimme glioblastoomapotilaiden elinajanennusteen parantuneen merkittävästi kemosädehoidon aloittamisen myötä hoitoprotokollassa Tampereen yliopistollisessa sairaalassa. Tästä huolimatta kaikki potilaat, kuten iäkkäät, eivät hoidosta aina hyödy. Glioblastooma on aggressiivinen ja etenevä aivokasvain, joka ei ole nykyhoidoin parannettavissa. Lisää tutkimustyötä ja hoitojen kehittämistä vaaditaan, jotta glioblastoomapotilaiden elinajanennustetta ja elinlaatua voidaan parantaa entisestään. Yksilölliset kohdennetut hoidot voivat olla tulevaisuudessa ratkaisu heterogeenisen glioblastooman onkologisessa hoidossa.

Avainsanat: astrozytooma, glioblastooma, temotsolomidi, kemosädehoito, onkologinen hoito

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -ohjelmalla.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO 1

1.1 Aivokasvaimet yleisesti.....	1
1.2 Glioomat	1
1.3 Diffuusisti infiltroivat astrozytoomat	2
1.3.1 Diffuusi astrozytooma	2
1.3.2 Anaplastinen astrozytooma.....	3
1.3.3 Glioblastooma	3
1.4 Astrozytoomien diagnostiikka	5
1.4.1 Kliiniset oireet.....	5
1.4.2 Radiologinen diagnostiikka	6
1.4.3 Histologinen ja molekyylipatologinen diagnostiikka	7
1.5 Astrozytoomien hoito	8
1.5.1 Kirurginen hoito	8
1.5.2 Sätehoito.....	9
1.5.3 Solunsalpaajahoido	10
1.5.4 Muut hoidot.....	11
1.5.5 Diffuusien astrozytoomien kansallinen hoitosuositus	12

2 AINEISTO JA MENETELMÄT 12

2.1 Potilasaineisto.....	12
2.2 Menetelmät	15

3 TULOKSET 16

3.1 Potilaiden ikä ja sukupuoli.....	16
3.1.1 Ikä	16
3.1.2 Sukupuoli	17
3.2 Hoitopaikka.....	17
3.3 Gradukset II-IV eri aikajaksoina	18
3.3.1 1994-2012.....	18
3.3.2 1994-2003.....	18
3.3.3 2004-2012.....	18
3.4 Hoidot	19
3.4.1 Leikkaushoito.....	19
3.4.2 Sätehoito.....	21
3.4.2.1 Sätehoito.....	21
3.4.2.2 Sätehoidon määrä.....	22
3.4.2.3 Sätehoidon aloitusviive.....	22
3.4.3 Sytostaattihoido	23
3.4.3.1 Gradukset II-IV	23

3.4.3.2 Glioblastooma	24
3.4.3.3 Sytostaattihoidon aloitusviive	25
3.4.4 Kemosädehoito.....	27

4 POHDINTA..... 28

4.1 Potilaiden ikä ja sukupuoli.....	28
4.1.1 Ikä	28
4.1.2 Sukupuoli	29
4.2 Hoitopaikka.....	29
4.3 Gradukset II-IV eri aikajaksoina	30
4.4 Hoidot.....	31
4.4.1 Leikkaushoito.....	31
4.4.2 Sädehoito.....	32
4.4.2.1 Sädehoito.....	32
4.4.2.2 Sädehoidon määrä.....	32
4.4.2.3 Sädehoidon aloitusviive.....	33
4.4.3 Sytostaattihoito	34
4.4.3.1 Sytostaattihoito: gradukset II-IV.....	34
4.4.3.2 Sytostaattihoito: glioblastooma	35
4.4.3.3 Sytostaattihoidon aloitusviive	36
4.4.4 Kemosädehoito.....	37

LOPUKSI 38

LÄHDELUETTELO 39

1 JOHDANTO

1.1 Aivokasvaimet yleisesti

Keskushermoston kasvainten pääryhmät ovat neuroepiteliaaliset kasvaimet, aivokalvojen kasvaimet, aivo- ja paraspinaalisten hermojen kasvaimet, lymfoomat ja hematologiset kasvaimet, itusolukasvaimet sekä aivolisäkkeen ja sellan seudun kasvaimet. Jokainen ryhmä jaotellaan vielä useisiin eri kasvainryhmiin.

Keskushermoston kasvaimet ovat melko yleinen kasvainryhmä, mutta niiden monimuotoisuuden takia yksittäiset kasvaintyyppit ovat melko harvinaisia glioomia ja meningioomia lukuunottamatta. Kallonsisäiset kasvaimet ovat spinaalisia yleisempiä; niiden ilmaantuvuus on vuodessa 11/100 000 henkilöä. (1)

Aivokasvainoireet ovat moninaisia ja riippuvat kasvaimen sijainnista sekä sen laadusta että kasvunopeudesta. Yleisiä oireita ovat epilepsia, päänsärky ja paikallinen neurologinen puutosoire. Kohonnut kallonsisäinen paine voi myös liittyä aivokasvaimeen, ja sen oireita ovat päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu. Neurologiset puutosoireet liittyvät kasvaimen sijaintiin ja sen häiritsevään vaikutukseen aivoalueen toimintaan. (1)

Aivokasvainpotilaan ennusteeseen vaikuttavat ennen kaikkea potilaan ikä, kasvaimen sijainti, hoitovaste sekä histologinen tyyppi, gradus ja molekyylibiologiset tekijät. Kasvain nimetään sen solutyypin tai kantasolun mukaan, josta kasvaimen arvellaan olevan lähtöisin. Histologia täydennettynä immunohistokemian ja molekyylipatologian diagnostisilla menetelmillä on keskeistä kasvaintyyppin tunnistamisessa. Tarkka diagnoosi on oleellista hoidon kannalta. (1) Kasvaimen pahanlaatuisuusaste eli gradus arvioidaan histopatologisesti solujen erilaistumisen, tuma-atypian, mitoottisen aktiivisuuden, infiltoivan taipumuksen, nekroosin sekä mikrovaskulaarisen proliferaation perusteella. Aivokasvainten luokittelussa WHO gradus I tarkoittaa hyvänlaatuista, graduksilla II-IV on taipumus uusiutua. Gradus III tarkoittaa pahanlaatuista ja gradus IV erittäin pahanlaatuista kasvainta. (2)

1.2 Glioomat

Glioomat ovat neuroepiteliaalisia kasvaimia, ja ne saavat alkunsa aivokudoksen tuki- eli gliasoluista tai niiden kantasoluista, joita ovat astrosyytit, oligodendrosyytit ja ependyymisolut. Glioomat ovat aikuisten keskushermostokasvaimista tavallisimpia. Glioomiin kuuluu sekä hyvän- että pahanlaatuisia kasvaimia. (3)

1.3 Diffuusisti infiltroivat astrozytoomat

Diffuusisti infiltroivat astrozytoomat ovat yleisin glioomatyypin aikuisilla ja niiden insidenssi vuodessa on 5-7/100 000 henkilöä (4). Diffuusisti infiltroivat astrozytoomat ovat lähtöisin aivokudoksen astrozyyteista tai niiden kantasoluista. Kasvaimet sijaitsevat yleisimmin isoaiivohemisfäärissä ja niille on yhteistä ympäröivään kudokseen epätarkkarajaisesti tunkeutuva kasvutapa, jonka takia niiden neurokirurginen radikaali poisto on hyvin vaikeaa. Tästä johtuen niillä on taipumus uusiutua ja kehittyä ajan myötä pahanlaatuisemmiksi. Diffuusisti infiltroivat astrozytoomat jaotellaan histologisesti WHO:n kriteerien mukaan IDH-mutanttiin ja IDH villityypin diffuusiin astrozytoomaan, IDH-mutanttiin ja IDH villityypin anaplastiseen astrozytoomaan sekä IDH-mutanttiin ja IDH villityypin glioblastoomaan. Erottelussa arvioidaan solujen erilaistumista, tuma-atypiaa, mitotoittista aktiivisuutta, nekroosia ja angiogeneesiä. (3)

1.3.1 Diffuusi astrozytooma

Diffuusi astrozytooma vastaa WHO:n gradusluokkaa II, ja sitä karakterisoi hyvin erikoistunut solukko ja hidas diffuusisti infiltroiva kasvutapa. Se edustaa 10-15 % kaikista astrozyttisistä kasvaimista ja sen insidenssi on noin 1,4 uutta tapausta vuodessa miljoonaa henkilöä kohti. Sitä esiintyy eniten 30-40 -vuotiailla nuorilla aikuisilla, painottuen miehiin. Diffuusi astrozytooma voi esiintyä kaikkialla keskushermostossa, mutta yleisimmin niitä ilmenee otsa- ja ohimolohkoissa. Yleisimpinä oireina esiintyy epileptisiä kohtauksia ja kasvaimen sijainnista riippuvaisia neurologisia puutosoireita, kuten puheen vaikeutta, motorisia ongelmia ja frontaalilohkon kasvaimissa käyttäytymisen ja persoonallisuuden muutoksia. (4)

Histopatologisesti diffuusi astrozytooma koostuu hyvin erilaistuneista fibrillaarisista tai gemistosyyttisistä neoplastisista astrozyyteista usein mikrokystisessä tuumorimatriksissa. Solukkuus ja solujen koko on hieman lisääntynyt, ja paikoittainen tuma-atypia on yleistä. Mitotoittinen aktiivisuus on pääasiallisesti olematonta, eikä myöskään nekroosia tai mikrovaskularisaatiota havaita. (4)

Diffuusi astrozytooma jaotellaan kolmeen alaluokkaan vallitsevan solutyypin mukaan: fibrillaariseen, gemistosyyttiseen ja protoplasmiseen astrozytoomaan. Fibrillaarinen astrozytooma koostuu lähinnä fibrillaarisista neoplastisista astrozyyteista. Gemistosyyttisten neoplastisten astrozyttien osuuden ollessa yli 20% kaikista kasvainsoluista, luokitellaan astrozytooma gemistosyyttiseksi. Gemistosyyttinen astrozytooma on erityisen altis etenemään anaplastiseksi astrozytoomaksi ja glioblastoomaksi.

IDH-mutantista kasvaimesta löytyy IDH-mutaatio. IDH-villityypin kasvaimesta näitä ei löydetä. IDH-villityypin diffuusit astrozytoomat ovat harvinaisia ja niillä on huonompi ennuste kuin IDH-mutanteilla

astrozytoomilla. Geneettisesti matala-asteisissa diffuuseissa astrozytoomissa esiintyy erityisesti kasvunrajoitegeeni TP53-mutaatiota (>60%), ja tällä on havaittu olevan yhteys myöskin varsin yleiseen MGMT promootorin metylaatioon (>50%). (4)

Diffuusilla astrozytoomalla on taipumus edetä glioblastoomaksi keskimäärin 4-5 vuodessa, ja tästä etenemisestä riippuen keskimääräinen elin aika diffuusin astrozytooman kirurgisen hoidon jälkeen on noin 6-8 vuotta. Etenemisen nopeutta on vaikea arvioida, ja yksilölliset erot ovat suuret. Nuori ikä, laaja resektio ja pelkkä epilepsia oireena ovat kuitenkin myönteisiä ennustekijöitä selviytymisen kannalta. Kasvaimen suuri koko ja neurologiset puutosoireet kertovat huonommasta ennusteesta. (4)

1.3.2 Anaplastinen astrozytooma

Anaplastinen astrozytooma vastaa WHO:n gradusluokkaa III, ja se voi syntyä kehittymällä alemman graduksen diffuusista astrozytoomasta tai suoraan ilman aiempaa leesiota. Kasvainta ilmenee eniten 40-50 -vuotiaalla, ja se sijaitsee muiden diffuusien infiltoivien astrozytoomien tapaan useimmiten isoaiivohemisfäärissä. Oireisto on vastaavaa kuin alemman graduksen diffuusissa astrozytoomassa, mutta oireet voivat voimistua kasvaimen kehittyessä graduksen II diffuusista astrozytoomasta. (4)

Histopatologisesti kasvainta kuvastaa suurentunut solukkuus, voimakas tuma-atypia ja mitotoittinen aktiivisuus. Myös monitumaisuutta ja epänormaaleja mitooseja voi olla havaittavissa. Mikrovaskeulaarista proliferatiota ja nekroosia ei ilmene. (4)

IDH-mutantista kasvaimesta löytyy joko IDH 1- tai IDH 2-geenin mutaatio. IDH-villityypin kasvaimesta ei löydetä IDH 1- tai IDH 2-geenin mutaatiota. Anaplastisista astrozytoomista noin 20% on IDH-villityypin kasvaimia, jotka ovat aggressiivisempia ja niillä on huonompi ennuste kuin IDH-mutanteilla kasvaimilla. (4)

Anaplastisella astrozytoomalla on voimakas taipumus edetä glioblastoomaksi, ja tämä tapahtuu yleisimmin kahden vuoden jälkeen (4). Anaplastisen astrozytooman leikkauksen ja sädehoidon jälkeen potilailla on elin aikaa keskimäärin 2-3 vuotta (5). Korkea ikä on epäsuotuisa ennustetekijä (4).

1.3.3 Glioblastooma

Glioblastooma vastaa WHO:n gradusluokkaa IV. Se on yleisin ja myös malignein primaari aivokasvain. Sen osuus kaikista astrozyttisista kasvaimista on 60-75%, ja sen ilmaantuvuus vuodessa on 3-4 uutta tapausta/100 000 henkilöä. (4)

Glioblastooma voi kehittyä nopeasti primaaristi ilman aiempaa leesiota, tai hitaasti sekundaarisesti kehittymällä alemman graduksen diffuusista infiltoivasta astrozytoomasta. Näiden geneettiset kehitysreitit ovat oleellisesti erilaiset, mikä enteilee myös niiden erilaista vastetta hoitoihin. Glioblastoomat jaotellaan

IDH-mutanttiin ja IDH-villityypin glioblastoomaan. 90% glioblastoomista on IDH-villityypin kasvaimia. Ne ovat yleensä primaarisia glioblastoomia. Glioblastoomista vain 10% on IDH-mutantteja kasvaimia. Näistä kasvaimista löydetään IDH 1- tai IDH 2-geenin mutaatio ja niiden ennuste on muita glioblastoomia parempi. (4)

Kasvainta esiintyy kaikissa ikäluokissa, mutta eniten 45-75 –vuotiailla. Glioblastoomaa esiintyy eniten subkortikaalisessa valkoisessa aineessa isoaivohemisfääreissä, ja se leviää usein nopeasti viereiselle aivokuorelle ja aivokurkiaisien kautta vastakkaiseen aivopuoliskoon. Oireena on usein aivopaineen kasvua joka ilmenee päänsärkynä ja huonovointisuutena. Myös epileptisia kohtauksia ja neurologisia puutosoireita esiintyy muiden astrozytroomien tapaan. (4)

Kasvaimet ovat usein isokokoisia, riippumatta oireiden vähäisyydestä ja lyhyestä kestosta. Makroskooppisesti kasvaimet ovat epäsäännöllisesti rajautuneita, ja niiden keskellä on nekroosia. Kasvaimet vuotavat usein runsaasti verta, ja tämä saattaa aiheuttaa aivohalvauksen kaltaisia oireita. (4)

Histopatologisesti glioblastoomaa kuvastaa solujen heikko erilaistuminen, voimakas tuma-atypia ja vilkas mitotoittinen aktiivisuus. Muista diffuuseista infiltrativista astrozytroomista poiketen kasvaimessa esiintyy mikrovaskulaarista proliferaatiota ja nekroosia. Kasvain on myös hyvin vaihteleva ja monimuotoinen histopatologisissa piirteissään; solutyypit, solukkuus ja solujen monotonisuus voi vaihdella runsaasti kasvaimen eri osissa. Glioblastoomat voi myös jaotella muutamaan alaryhmään: gliosarkoomaan, epiteloidiin glioblastoomaan, pienisolu- ja jättisoluglioblastoomaan. Jättisoluglioblastooma on primääristi kehittyvä, monitumaisia jättisoluja runsaasti sisältävä kasvain. (4)

Glioblastooman ennuste on erityisen huono, vain 20% potilaista selviytyy pidempään kuin kaksi vuotta hoidoista huolimatta. Nuori ikä, MGMT-promoottorimetylaatio sekä IDH-mutaatio ovat kuitenkin myönteisiä ennustetekijöitä. Suuri resistenssi hoitoja kohtaan johtuu monesta tekijästä, kuten solujen geno- ja fenotyyppien heterogeenisyydestä, lukuisista mutaatioista, kasvaimen invasiivisesta luonteesta, neuraalisten kantasolujen läsnäolosta, ja tehokkaasta DNA-korjausjärjestelmästä, joka kumoaa hoitojen vaikutukset. (4)

1.4 Astrosytoomien diagnostiikka

Astrosytoomien diagnostiikka on yleensä monivaiheinen. Kliininen oire herättää useimmiten epäilyn aivokasvaimesta, joka johtaa kuvantamistutkimuksiin. Radiologisen alustavan diagnoosin perusteella neurokirurgi tekee päätöksen leikkaushoidon tarpeellisuudesta. Leikkauksessa otetaan biopsia tai isompi aivokasvainnäyte, josta lopullisen tarkan histopatologisen diagnoosin tekee neuropatologi. Tarkka diagnoosi on tärkeää hoitojen kannalta.

1.4.1 Kliiniset oireet

Kallonsisäisten kasvainten oireet riippuvat kasvaimen sijainnista, laadusta ja kasvunopeudesta. Oireet eivät ole spesifisiä. Kasvaimet on kuitenkin tärkeä havaita ajoissa ennusteen parantamiseksi, tämä vaatii tarkkaa kliinistä silmää. (6)

Kasvain voi aiheuttaa päänsärkyä ärsyttämällä aivokalvojen ja verisuonten kipureseptoreja, tai kohonneen aivopaineen kautta. Kasvain vie tilaa kallosta tai aiheuttaa aivoturvotusta, joka johtaa kohonneeseen aivopaineeseen. Muita kohonneen aivopaineen oireita ovat etenkin aamuinen pahoinvointi ja oksentelu. Kohonnut aivopaine liittyy erityisesti nopeasti kasvavaan glioblastoomaan. (4)

Epileptiset kohtaukset ovat tavallisin ensioire. Yllättävä epileptinen kohtaus on aihe pään kuvantamiseen, mieluiten magneettikuvauksella (MRI). Kasvaimen sijainnista riippuen kohtaus voi ilmetä paikallisena oireena tai laajana tajuttomuuskouristuskohtauksena. Paikallisena oireistona voi olla motorisen aivokuoren raajojen ja kasvojen nykimistä, sensorisen aivokuoren tuntohäiriötä, ohimolohkon tajunnanhämmäryskohtauksia, takaraivolohkon näköaistimuksia. (6)

Neurologiset paikallisoireet ovat toinen yleinen löydös. Ne ovat monimuotoisia kasvaimen sijainnista riippuvaisina ja voivat ilmentyä vähitellen kasvaimen kehittyessä tai äkillisinä taudin alussa. (4) Aloitekyvyttömyys, hidastuminen ja estojen heikentyminen liittyvät otsalohkon kasvaimiin. Frontaalilohkon motorisen aivokuoren kasvaimet aiheuttavat motorista hemipareesia, ja Brocan alueen kasvaimet puhehäiriötä. Parietaalilohkon sensorisen aivokuoren kasvaimet aiheuttavat vastaavasti sensorista hemipareesia, ja Wernicken alueen kasvaimet puhehäiriötä. Okkipitaalilohkon kasvaimet voivat aiheuttaa näkökenttäpuutoksia. Kallonpohjan kasvaimet aiheuttavat erityisesti aivohermo-oireita. (6)

Oireissa voi tapahtua lisääntymistä kliinisen seurannan ollessa pitkä ja kasvaimen kehittyessä alemman graduksen kasvaimesta. (6)

1.4.2 Radiologinen diagnostiikka

Kuvantaminen, tietokonetomografia ja ennen kaikkea magneettikuvaus, kertovat kasvaimen olemassaolosta. Tutkimukset antavat tärkeää tietoa kasvaimen sijainnista, hoidon tarpeen kiireellisyydestä ja jossain määrin sen histologisista ominaisuuksista. (7) Kuvantaminen on tärkeää myös biopsian kohdentamiselle: näyte tulee ottaa heterogeenisessä kasvaimessa pahanlaatuisimmasta osasta (8).

Magneettikuvauksella saadaan jopa 1mm:n läpimittaisia kasvaimia havaittua (9). Standardi anatominen MRI sisältää useita sarjoja. T1-sarjat osoittavat intratumoraalisen verenvuodon ja kasvaimen tehostumisen varjoaineella, joka kertoo paljon kasvaimen anatomiasta ja sijainnista. T2-sarjat ovat tarpeellisia ödeeman ja varjoaineella tehostumattoman gliooman arviointiin. Magneettikuvauksen sovellukset antavat fysiologisempaa tietoa kasvaimesta: diffuusiokuvaus (DWI) kertoo kasvaimen solukkuudesta, perfuusiokuvaus (PWI) kasvaimen uudissuonituksesta ja magneettispektroskopia (MRS) kasvainkudoksessa tapahtuvista aineenvaihdunnallisista muutoksista. (8) Kasvaimen sijaintia tärkeisiin aivoalueisiin ja aivoratojen kulkua saadaan tarkennettua omilla sovelluksillaan (7).

Pahanlaatuiset kasvaimet aiheuttavat yleensä ympärilleen kuvantamisessa havaittavaa ödeemaa enemmän kuin hyvänlaatuiset. Varjoainetehostuminen on tärkeä arviointiperuste. Pahanlaatuisissa kasvaimissa ilmenevä mikrovaskulaarinen proliferaatio aiheuttaa veriaivoesteen vaurioitumisen, jolloin varjoaineet pääsevät sisälle aivokudokseen. Näin ollen graduksen II diffuusi astrozytoma ei tehostu varjoaineella, kun taas graduksen IV glioblastoma tehostuu yleensä aina. Graduksen III anaplastisen astrozytoman arviointi tuottaa diagnostiikassa vaikeuksia, samoin kasvaimissa ilmenevä heterogeenisyys. (7) Glioblastoomat ovat usein heterogeenisia, jolloin magneettikuvauksen sovelluksilla saattaa olla hyötyä kasvaimen topografian selvittämisessä ja leikkauksen suunnittelussa (10). Kasvaimen vähentynyt diffuusio eli kasvanut solukkuus on yleisempää glioblastoomassa kuin matalammissa graduksissa. Pahanlaatuisen kasvaimen perfuusio eli uudissuonituksen määrä on runsaampaa kuin hyvänlaatuisemmilla. (8)

Monet muutokset, kuten abskessit ja jopa iskeemiset leesiot, voivat näyttää normaalissa magneettikuvauksessa kasvaimelta (7). Myös itse hoidot, kuten sädehoito ja kemosädehoito, voivat aiheuttaa tuumorimaisia muutoksia magneettikuvaan: tämän erottaminen aidosta tuumoriprogrediosta on hoidollisesti oleellista. Antiangiogeneettiset hoidot taas saattavat vähentää kasvaimen varjoainetehostumista. Magneettikuvauksen sovelluksilla on näissä epäselvissä tilanteissa tärkeää erotusdiagnostista arvoa. (11)

Radiologinen diagnostiikka on jatkuvasti mukana aivokasvainpotilaan arvioinnissa, hoidossa ja seurannassa. Leikkauksen suunnittelu pohjautuu paljolti kuvantamisessa saatuihin anatomisiin tietoihin. Kasvaimen

vastetta hoitoihin, ja sen mahdollista uusiutumista arvioidaan säännöllisellä ja oikein ajoitetulla kuvantamisella. Kuvantamistulokset vaikuttavat oleellisesti hoitopäätöksiin. (11)

1.4.3 Histologinen ja molekyylipatologinen diagnostiikka

Histo- ja molekyylipatologiset menetelmät kertovat useimmiten kasvaimen lopullisen diagnoosin, ja tähän perustuvat myös hoitopäätökset.

Leikkauksesta saadusta kasvainnäytteestä neuropatologi arvioi ensin kasvaimen histopatologiset ominaisuudet, joista selviää jo kasvaintyyppi että sen gradus. Näytteestä arvioidaan kudoksen solukkuutta, tuma-atypiaa, mitoosiaktiiviteettia, mikrovaskulaarista proliferaatiota, nekroosia ja infiltroivaa taipumusta. Edustava näyte onkin oleellinen lähtökohta onnistuneelle histopatologiselle diagnoosille. (7)

Syövän synty vaatii tiettyihin solun toimintoihin vaikuttavia geneettisiä muutoksia. Diffuuseissa infiltroivissa astrozytoomissa tavataan tiettyjä tyypillisiä geneettisiä muutoksia, jotka ovat olleet oleellisia niiden kehitykselle, ja näin ollen niitä voidaan hyödyntää diagnostiikassa. Leikkauksessa otetuista aivokasvainnäytteistä tehdään erilaisia molekyylipatologisia tutkimuksia, joista näiden geneettisten muutosten ilmenemistä kasvainsoluissa saadaan selville. (7)

Astrozytoomat luokitellaan IDH-mutanteiksi ja IDH-villityypin kasvaimiksi. Isositraattidehydrogenaasi 1 (IDH 1) on solujen entsyymi, joka on osa sitruunahappokiertoa. IDH 1-proteiinia koodaavan geenin mutaatio on varhainen tapahtuma gliooman synnyssä. IDH1- ja IDH2 geenien mutaatioita tavataan valtaosassa graduksen II ja III diffuusisti infiltroivia astrozytoomia, ja ne ovat erityisen keskeinen sekundaarisen glioblastooman kehityksessä. IDH-villityypin diffuusit astrozytoomat etenevät nopeammin anaplastisiksi astrozytoomiksi tai glioblastoomiksi. Primaareissa glioblastoomissa mutaatiota ei tavata juuri ollenkaan. IDH 1-mutaatio on myönteinen ennustekijä astrozytoomissa. (12)

Epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) geenin monistumia tavataan varsinkin primaareissa glioblastoomissa, joissa sitä todetaan noin 40% tapauksista. Tämä onkin vahva diagnostinen viite glioblastoomasta, vaikka histologiset kriteerit eivät täytyisikään. (12)

P53-mutaatio on syövän synnyssä aikainen tapahtuma. Sitä tavataan runsaasti diffuusisti infiltroivissa astrozytoomissa, varsinkin sekundaarisissa glioblastoomissa. Primaareissa glioblastoomissa se on kuitenkin huomattavasti harvinaisempi. (12)

Erotusdiagnostisena apuna toimii 1p/19q-kodeleetio, joka kuuluu oligodendroglioomiin ja jota ei astrozytoomissa tavata (12).

MGMT-geenin metylaatiota tavataan 41-45%:ssa glioblastoomia, ja se kertoo enemmänkin kasvaimen hoitovasteesta ja ennusteesta, kuin diagnoosista (12).

1.5 Astrozytomaattien hoito

1.5.1 Kirurginen hoito

Graduksen II-IV diffuusien infiltratiivien astrozytomaattien hoito alkaa leikkauksella. Leikkaukseen olisi päästävä mahdollisimman nopeasti oireiden alettua, jotta mahdollisten jatkohoitojen aloitus ei viivästyisi. Varsinkin glioblastooman hoidossa viikkojenkin viive voi olla kohtalokasta potilaan ennusteen kannalta.

Kortikosteroidihoito aloitetaan ennen leikkausta vähentämään aivoturvotusta. (7)

Mikrokirurgisessa poistoleikkauksessa pyritään poistamaan patologista kudosta niin tarkkaan kuin mahdollista. Tuumoritaakan väheneminen parantaa jatkohoitojen vaikutusta ja vähentää tuumorin aiheuttamaa oireilua, kuten epileptisiä kohtauksia. (10) Maksimaalisella resektiolla saadaan myös edustavat näytteet neuropatologista arviointia varten (7).

Leikkaus vaatii suurta ammattitaitoa ja korkeatasoisen leikkausmikroskoopin. Leikkauksen ei tule vaurioittaa toiminnallisia aivoalueita. Ennen leikkausta tehdään magneettikuvaus kuvanneohjausta varten, ja tarkennetaan kasvaimen sijaintia viereisiin tärkeisiin rakenteisiin. (7) Tämän lisäksi aivokuoren toiminnallisia alueita voidaan paikantaa funktionaalisella magneettikuvauksella (fMRI), ja valkean aivoaineen ratoja traktografialla eli diffuusioproteiiniokuvauksella (DTI) (10).

Leikkauksen tuloksen parantamiseksi on kehitetty useita erilaisia menetelmiä tarkentamaan anatomista ja funktionaalista tietoa leikkauksialueesta ja viereisistä rakenteista. Näitä menetelmiä on tarkoitus käyttää jatkuvasti leikkauksen aikana. (13) Intraoperatiivisella magneettikuvauksella (iMRI) ohjataan leikkauksen kulkua. Leikkauksen aikana aivokudos vääristyy aivo-selkäydinnesteen menetyksen, ödeeman ja tuumorin poiston myötä. Preoperatiivinen MRI muuttuu tällöin epäluotettavammaksi välineeksi neuronavigaatioon. (14) Jäännöskasvainta on löydetty harvemmin potilailla, joilla iMRI:a on käytetty (10). Leikkauksen aikaisessa funktionaalisessa kartoituksessa kasvaimen alaisia tai viereisiä toimivia aivokuoren alueita ja aivoaineen ratoja paikannetaan sähköstimulaatiolla (15). Leikkauksen tarkkuutta voidaan lisätä väriohjauksella, jossa kasvainkudos erotetaan normaalista kudoksesta mikroskoopin sinivalon alla kasvainsolujen fluoresoinnista johtuvan punaisen värin ansiosta (16). Nämä menetelmät, kuten iMRI, ovat kuitenkin kalliita eivätkä ne ole kaikkialla vakiintuneessa käytössä (13).

Diffuusien infiltroivien astrozytomaalien poistoleikkaus kohdennetaan usein keskeiseen nekroottiseen alueeseen ja kuvantamisessa määritettyyn tehostuvaan alueeseen, kasvaimen reunilla olevat terveeseen aivokudokseen infiltroivat kasvainsolut eivät ole leikkauksen kohteena (10). Kasvua jatkavaa kasvainsolukkoa jää aina jäljelle (7).

1.5.2 Sätehoito

70-luvun loppupuolella julkaistun meta-analyysin myötä sädehoito vakiinnutti paikkansa osana nykyaikasta glioblastooman ensilinjan hoitoa (17). Sädehoito pidentää elinajanennustetta, eikä yksikään sytostaatti ole vaikutukseltaan yhtä tehokas yksittäisenä hoitona (18).

Sädehoidossa kasvaimen kohdistetaan ionisoivaa säteilyä, jonka tarkka vaikutusmekanismi on kuitenkin yhä epäselvä. Sädehoidon tärkeimmän vaikutuksen ajatellaan olevan DNA-vauriot, jotka johtavat solunjakaantumisen häiriöihin ja näin ollen solukuolemaan. Sädehoidossa ionisoiva säteily synnyttää vapaita happiradikaaleja reagoidessaan solujen vesimolekyylien kanssa, joka lisää DNA-vaurioita. (19)

Kasvainten omat ominaisuudet, kuten kyvyt korjata DNA-vaurioita, aiheuttavat kuitenkin resistenssiä sädehoitoa kohtaan. Varsinkin glioblastooma on yleensä erityisen resistentti sädehoidolle. (20) Tämän vuoksi on pyritty kehittämään sädehoitoherkistäjiä, jotka vaikuttavat kasvainten kykyyn korjata syntyneitä vaurioita, ja näin ollen tehostavat sädehoidon vaikutusta (18). Glioblastooman heterogeenisyyden vuoksi on myös pyritty kehittämään sädehoito-ohjelmia, joissa muun muassa huomioidaan aggressiivisemmat kasvainalueet suuremmilla sädehoitoannoksilla (21).

On tärkeää, että terveeseen aivokudokseen ja kriittisiin elimiin kohdistuisi mahdollisimman pieni sädeannos. Tätä varten ennen sädehoidon aloittamista tehdään sädehoitosuunnitelma. Potilaan asennon täytyy pysyä muuttumattomana sädehoidon aikana joten tätä varten potilaalle tehdään fiksaatiomaski. Sädehoidon annossuunnittelua ja kohdealueen määrittystä varten tehdään tietokonetomografia- ja/tai magneettikuvaus, joista määritellään kasvainalue. Tähän lisätään vielä kasvainta mahdollisesti ympäröivä piilevä kasvainalue, ja epätarkkuuksia eliminoiva marginaalialue, jolloin saadaan lopullinen annossuunnittelun kohdealue. Varsinkin glioblastoomien kohdalla on epävarmaa, miten laaja piilevä kasvainalue on, ja miten laajalle sädehoito tulisi kohdistaa. (7) Liian laajan sädehoitoalueen komplikaatioina voi kehittyä muun muassa neurokognitiivisia häiriöitä ja radioneekroosia (22). Edistyneempiä kuvantamismuotoja, kuten diffusion weighted imaging (DWI) ja perfusion-weighted (PWI) MRI, on viime aikoina pyritty hyödyntämään annossuunnittelun kohdealueen tarkemmassa määrittelyssä. Näiden tekniikoiden on havaittu edustavan oikeaa histologista kohdealuetta perinteisiä tietokonetomografia- ja magneettikuvauksia tarkemmin, mutta nämä tekniikat eivät ole vielä vakiintuneet kliiniseen työhön. Lopullinen sädehoitosuunnitelma luodaan tietokoneohjelmilla, jotka yhdistävät muun muassa

kuvantamistietoja, määriteltyjä sädehoidon kohdealueita ja tietoja aivojen anatomiasta kuten tärkeistä rakenteista. Uusien kuvantamismuotojen integroimiseksi sädehoitosuunnitelman luomiseen on myös kehitettävä uusia tietokoneohjelmia. (19, 21)

Aivokasvaimen sädehoito annetaan yleensä aina lineaarikiihdyttimellä ulkoisena sädehoitona ja korkeaenergisillä fotoneilla (7). Hoito toteutetaan fraktioituna, eli tyypillisesti viitenä päivänä viikossa annetaan 1,8-2 grayn sädeannos 5-6,5 viikon ajan, riippuen halutusta kokonaisannoksesta (21). Diffuusiin astrozytoomaan riittää yleensä 45 grayn kokonaisannos, kun taas anaplastisessa astrozytoomassa ja glioblastoomassa pyritään 60 grayn kokonaisannokseen. (7)

Sädehoitoa käytetään myös tapauskohtaisesti leikkauksen ja sädehoidon jälkeen uusiutuneiden kasvainten hoidossa. Varsinkin glioblastooman on todettu uusiutuvan yleensä primaarikasvaimen lähistöllä, johon on jo kohdennettu maksimaalinen sädehoito. Aiemmat sädehoidot on siis otettava huomioon uuden sädehoidon suunnittelussa, ja yleensä kokonaisannokset ovat pienemmät. Uusinta-sädehoidon on todettu parantavan elämänlaatua ja neurologista statusta, sekä vähentävän kortikosteroidien tarvetta. (23) Uusiutuneissa anaplastisissa astrozytoomissa ja glioblastoomissa on tutkittu kokeellisesti boorineutronisädehoitoa (BNCT) (7).

1.5.3 Solunsalpaajahoito

Solunsalpaajahoidossa elimistöön annostellaan yleensä systeemisesti jotain luonnollista tai synteettisesti tuotettua kemiallista ainetta, tai niiden yhdistelmää, jolla on kasvainsoluja vähentävä ja tuhoava vaikutus. Solunsalpaajat aiheuttavat biokemiallisia reaktioita solujen kohderakenteissa, joita useimmiten ovat DNA ja RNA, tietyt entsyymit sekä muut proteiinit ja kalvorakenteet. Solunsalpaajien vaikutus kohdistuu perinteisesti jakautumisvaiheessa oleviin kasvainsoluihin, aiheuttaen niiden jakautumisen estymisen ja näiden vaurioiden myötä useimmiten ohjelmoituneen solukuoleman käynnistämisen. Kemoterapian teho riippuu paljolti kasvaimen mitotohtisesta aktiivisuudesta. (24)

Kasvaimet ovat sekä luonnostaan että hankitusti vastustuskykyisiä sytostaateille. Kemoresistenssi on haaste heterogeenisen ja nopeasti jakautuvan glioblastooman hoidossa, johtuen myös heikosti uusiutuvan keskushermoston hoidon rajoituksista. Solu- ja molekyylivälitteisten lääkeaineresistenssimekanismien tunnistaminen, ja näiden hyödyntäminen, on tärkeä tavoite glioblastooman hoidossa. Glioblastoomassa kemoresistentin syitä voivat olla lääkkeiden ulossyöttö, kasvaimen hypoksiset alueet, kantasolut, DNA-korjausjärjestelmä ja miRNA:t. (25)

Solunsalpaajat ovat oleellinen osa graduksen II-IV astrozyttisten gliomien monivaiheista hoitoa. Graduksissa II-III päätavoite on kasvun pysähtyminen. Glioblastoomassa saavutetaan parhaimmillaan kasvun pysähtyminen ja voinnin paraneminen, mutta elinikää hoito pidentää vain rajallisesti. (24)

Temotsolomidi on DNA:ta metyloiva sytostaatti, joka estää kasvainsolujen lisääntymisen (26). Se hyväksyttiin ensin uusiutuneen glioblastooman hoitoon vuonna 1999 Yungin ja kumppaneiden (27, 2000) toisen vaiheen kokeen (phase II trial) myötä. Glioblastooman standardiksi hoidoksi se vakiintui vuonna 2005 (28). Nykyään sillä hoidetaan myös graduksen II ja III diffuuseja astrozytoma. Temotsolomidi on yleisesti hyvin siedetty lääke, yleisimpinä haittavaikutuksina on pahoinvointia ja väsymystä sekä leukopeniaa ja trombosytopeniaa. (29) Temotsolomidi toimii hyvin sädeherkistäjänä parantaen sädehoidon vaikutusta, jonka vuoksi kemosädehoidossa sitä annetaan sädehoidon kanssa samaan aikaan päivittäin pienellä annoksella. Kemosädehoidon jälkeisissä liitännäishoidoissa ja yksittäisenä hoitona sitä nautitaan viitenä peräkkäisenä päivänä 28 päivän välein suuremmalla annoksella. Kuureja voidaan jatkaa niin kauan kuin on aiheellista ja mahdollista. (28)

Ennen temotsolomidia standardina hoitona käytettiin nitrosoureioita. Ne ovat DNA:ta alkyloivia aineita, jotka läpäisevät hyvin veri-aivoesteen. Nitrosoureioihin kuuluu suun kautta annosteltava lomustiini eli CCNU, jota käytetään yksittäisenä hoitona tai yhdistettynä prokarbatsiinin (DNA:ta alkyloiva aine) ja vinkristiinin (mitoosin estäjä) kanssa PCV-hoidossa, sekä suonensisäisesti nautittava karmustiini eli BCNU. CCNU on hyvin siedetty, kumulatiivista luuydintoksisuutta voi ilmetä haittavaikutuksena. PCV-hoito vaatii hyvää hoitomyöntyvyyttä sen monimutkaisuuden ja elämänlaatua heikentävien sivuvaikutusten vuoksi, joita esiintyy useammin kuin temotsolomidin yhteydessä. (28, 30) BCNU:ta käytetään Gliadel-kapseleissa, jotka asennetaan resektion yhteydessä leikkausonteloon, jossa ne vapauttavat sytostaattia hiljalleen 2-3 viikon jaksossa. Hoito saattaa parantaa glioblastoomapotilaiden ennustetta, mutta siihen liittyy suuri komplikaatoriski jonka vuoksi hoitoa ei nykyään suositella glioblastooman hoidossa. (31, 32)

1.5.4 Muut hoidot

Uudenlaisia hoitomuotoja on pyritty kehittämään kohteenaan aivokasvaimissa ilmenevät geneettiset ja epigeneettiset muutokset, jotka johtavat syöpäsolujen hallitsemattomaan lisääntymiseen sekä ympäröivän kudoksen invasoimiseen. Näihin hoitoihin sisältyvät esimerkiksi täsmähoidot, jotka kohdentuvat muun muassa syöpäsolujen signaali- ja metaboliareitteihin sekä poikkeavaan uudisverisuonitukseen, immunoterapia sekä geeniterapia. On kehitetty myös uudenlaisia tapoja tehostaa terapeuttisten aineiden kulkeutumista keskushermostoon, kuten nanopartikkelit. (29)

Angiogeneesin estoa aivokasvainten hoidossa on tutkittu jo yli kymmenen vuoden ajan. Anti-VEGF-vasta-aine bevasitumabia on tutkittu useissa tutkimuksissa ja se on Yhdysvalloissa hyväksytty osaksi uusiutuneen

glioblastooman hoitoa, vaikka näyttöä sen tehosta ei olekaan. (33) Bevasitsumabi vähentää magneettikuvissa näkyvää ödeemaa ja vähentää kortisonihoidon tarvetta, mikä saattaa parantaa potilaiden elämänlaatua. Bevasitsumabihoitoon liittyen on kuitenkin epäilty hoidon lisäävän invasiivisten solujen määrää. (7)

Varsinkin glioblastoomassa geneettiset ja epigeneettiset muutokset ovat kuitenkin hyvin heterogeenisiä ja vaihtelevia, ja tähän mennessä uudenlaisilla hoitomuodoilla ei ole saavutettu selvää menestystä glioblastooman hoidossa. Näiden kohdennettujen hoitojen kehittäminen vaatisi tutkimusten mukaan tulevaisuudessa potilaskohtaista syöpägenomin sekvensoimista ja hyödyntämistä täsmähoitojen kehittämisessä ja hoitovasteen arvioinnissa. (34)

1.5.5 Diffuusien astrozytomaalien kansallinen hoitosuositus

Kaikki glioomat pyritään operoimaan. Postoperatiivinen hoito riippuu kasvaimen graduksista sekä muista ennustetekijöistä. Hoitovaihtoehtoina tällä hetkellä on sädehoito, sytostaattihoido tai näiden yhdistelmä eli kemoterapia. Glioblastooma pyritään hoitamaan kemoterapialla ja sädehoidolla jos tämä on mahdollista potilaan kohdalla. Hoitopäätös on aina yksilöllinen ja siihen vaikuttavat monet tekijät, kuten potilaan ikä, potilaan yleystila ja kasvaimen IDH-status. Hoitopäätökset toteutuvat yliopistollisissa sairaaloissa neuro-onkologiryhmän kokouksissa.

Erityisesti kasvaimen IDH-mutaatio sekä MGMT-status vaikuttavat ennusteeseen gradun III-IV glioomissa. IDH-villityypin kasvaimet ovat huonomman ennusteen kasvaimia ja nämä pyritään hoitamaan aggressiivisemmin. (35) Metyloitunut MGMT entsyymiin promootori on paremman ennusteen merkki, ja myös temotsolomidi tehoaa näihin kasvaimiin. Metyloitumaton MGMT entsyymiin promootori sen sijaan on huonomman ennusteen merkki, ja temotsolomidi ei tehoa näihin kasvaimiin yhtä hyvin kuin metyloituneisiin kasvaimiin. (36)

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Potilasaineisto

Potilasaineistona on vuosina 1994-2012 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (TAYS) leikatut 737 potilasta, joista on yhteensä 737 diffuusisti infiltroiva astrozytoma -näytettä. Kaikki näytteet ovat

primaarituumoreista. Kasvainten histologisessa diagnostiikassa on käytetty ajanmukaista WHO-luokitusta. IDH-mutantti- ja IDH-villityypin jaottelu on otettu käyttöön vasta vuoden 2016 WHO-luokittelussa, joten aineistossamme kasvaimet on jaoteltu vanhan WHO-luokittelun mukaan diffuusiin astrozytomaan, anaplastiseen astrozytomaan sekä glioblastomaan. Potilaat on jaettu kahteen joukkoon johtuen temotsolomidi-sytostaatin käyttöönotosta onkologisiin hoitomuotoihin vuonna 2004: vuosina 1994-2003 leikatut ja vuosina 2004-2012 leikatut.

Koko potilasaineistossa potilastapauksista 311 (42,2%) on naisia ja 426 (57,8%) miehiä. Suurin osa näytteistä on glioblastomia (gradus IV), joita on yhteensä 573 kappaletta (77,7%). Diffuuseja astrozytomia (gradus II) on 113 kappaletta (15,3%) ja anaplastisia astrozytomia (gradus III) 51 kappaletta (6,9%). Potilaiden keski-ikä sekä diffuuseissa astrozytomeissa että anaplastisissa astrozytomeissa on 46 vuotta, glioblastomeissa keski-ikä on korkeampi 64 vuotta. Gradus II nuorin potilas on 2 vuotta ja iäkkäin 83 vuotta. Gradus III nuorin potilas on 5 vuotta ja vanhin 87 vuotta. Gradus IV nuorin potilas on 4 vuotta ja vanhin 89 vuotta.

Vuosilta 1994-2003 potilastapauksia on 350 kappaletta, 350 potilaasta. Glioblastomia on 265 kappaletta (75,7%), diffuuseja astrozytomia 53 kappaletta (15,1%) ja anaplastisia astrozytomia 32 kappaletta (9,1%). Diffuuseissa astrozytomeissa ja anaplastisissa astrozytomeissa potilaiden keski-ikä on lähellä toisiaan: 50 vuotta ja 48 vuotta. Glioblastomeissa keski-ikä on 64 vuotta. Vuosilta 1994-2003 gradus II nuorin potilas on 19 vuotta ja vanhin 79 vuotta. Gradus III nuorin potilas on 22 vuotta ja vanhin 87 vuotta. Gradus IV nuorin potilas on 18 vuotta ja vanhin 89 vuotta.

Vuosilta 2004-2012 potilastapauksia on 387 kappaletta, 387:stä eri potilaasta. Glioblastomia on 308 kappaletta (79,6%), diffuuseja astrozytomia 60 kappaletta (15,5%) ja anaplastisia astrozytomia 19 kappaletta (4,9%). Sekä diffuuseissa astrozytomeissa että anaplastisissa astrozytomeissa potilaiden keski-ikä on 43 vuotta. Glioblastomeissa potilaiden keski-ikä on 60 vuotta. Vuosilta 2004-2012 gradus II nuorin potilas on 2 vuotta ja vanhin 83 vuotta. Gradus III nuorin potilas on 5 vuotta ja vanhin 81 vuotta. Gradus IV nuorin potilas on 4 vuotta ja vanhin 84 vuotta. Kemosädehoidon suhteen suljimme tuloksista pois ≥ 70 -vuotiaat potilaat.

Potilaiden seuranta-aika leikkauksesta viimeiseen seurantahetkeen oli vähintään 0,1 kuukautta potilaan kuoltua postoperatiivisesti ja enintään 60 kuukautta (5 vuotta), keskimääräinen seuranta-aika oli 11 kuukautta. Seuranta loppui määrittämämme 60 kuukauden seuranta-ajan kohdalla, tai potilaan menehtyessä sitä ennen.

Taulukko 1.

		Vuosina 1994-2012	Vuosina 1994-2003	Vuosina 2004-2012
		operoidut tuumorit	operoidut tuumorit	operoidut tuumorit
Sukupuoli	Nainen (%)	311 (42,2)	151 (43,1)	160 (41,3)
	Mies (%)	426 (57,8)	199 (56,9)	227 (58,7)
Ikä median (mean+-SD)		61 (59,5+-15,2)	64 (61,8+- 15)	60 (57,5+- 15,1)
Gradus	II (%)	113 (15,3)	53 (15,1)	60 (15,5)
	III (%)	51 (6,9)	32 (9,1)	19 (4,9)
	IV (%)	573 (77,7)	265 (75,7)	308 (79,6)

Taulukko 2.

		Glioblastoomat v. 1994-2012	Glioblastoomat v. 1994-2003	Glioblastoomat v. 2004-2012
Sukupuoli				
	Nainen (%)	243 (42,4)	113 (42,6)	130 (42,2)
	Mies (%)	330 (57,6)	152 (57,4)	178 (57,8)
Ikä median (mean+-SD)		64 (63,2+-12,6)	66 (65,7+-12,9)	62 (61+-12)

Taulukko 3.

	II	III	IV
Leikkaushoito (v.2002-2012)			
resektio (%)	45 (67,2)	23 (92,0)	337 (93,1)
biopsia (%)	22 (32,8)	2 (8,0)	24 (6,6)
ei tietoa (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)

Sädehoito (v.2002-2012)			
ei annettu (%)	33 (49,3)	2 (8,0)	49 (13,5)
annettu (%)	23 (34,3)	22 (88,0)	204 (56,4)
ei tietoa (%)	11 (16,4)	1 (4,0)	109 (30,1)
Sytostaattihoito			
(v.2004-2012)			
ei annettu (%)	37 (61,7)	10 (52,6)	69 (22,4)
temotsolomidi (%)	4 (6,7)	2 (10,5)	121 (39,3)
temotsolomidi+muu(t) (%)	1 (1,7)	3 (15,8)	16 (5,2)
muu(t) (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,3)
ei tietoa (%)	14 (26,6)	4 (21,1)	90 (29,2)
annettu, ei tietoa mitä (%)	2 (3,3)	0 (0,0)	7 (2,3)

2.2 Menetelmät

Potilaat valittiin aiemmin luodun potilastiedoston perusteella, joka sisälsi tiedot TAYS:ssa otetuista ja histologisesti todetuista astroosyyttiset glioomat -näytteistä. Potilaksi soveltuivat vuosien 1994-2012 aikana operoidut potilaat, joiden kasvaimen gradus oli II, III tai IV. Tämän jälkeen luotiin uusi potilastiedosto Excel-ohjelmaan, johon kerättiin valituista potilaista tarvittavat tiedot Miranda-potilastietojärjestelmästä ja tarvittaessa paperisista potilastiedoista.

Potilastiedot siirrettiin SPSS-ohjelmaan. Tulosten analyysissä käytettävät muuttujat olivat potilaiden sukupuoli, ikä, kasvaimen gradus, leikkausaika, leikkaushoidon laajuus, onkologinen hoitopaikka, sädehoito, sädehoidon määrä, sädehoidon aloitusviive, sytostaattihoito, sytostaattihoidon aloitusviive, kemosädehoito. Tulokset analysoitiin SPSS-ohjelmassa käyttäen Kaplan-Meier-käyriä.

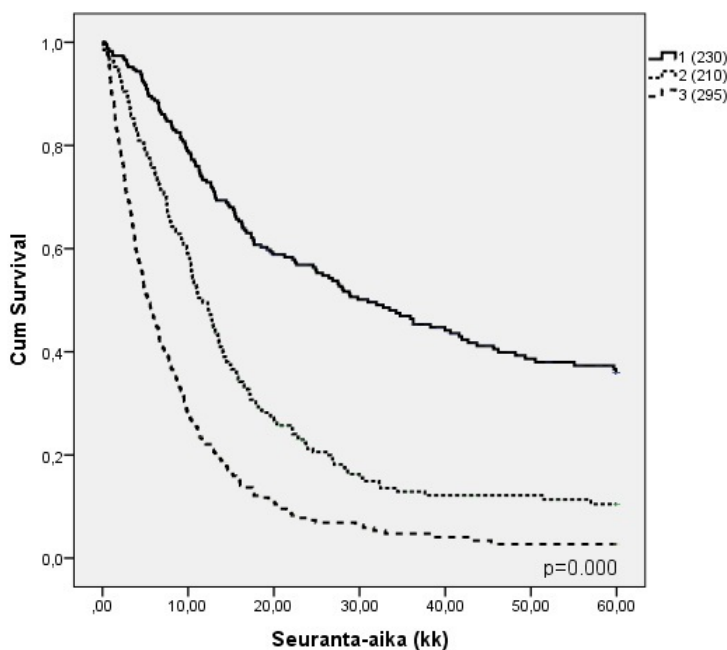
Tulosten tilastollinen merkittävyys arvioitiin log-rank –testillä. Tulosten arvoitiin olevan tilastollisesti merkittäviä kun p-arvo oli alle 0.05.

3 TULOKSET

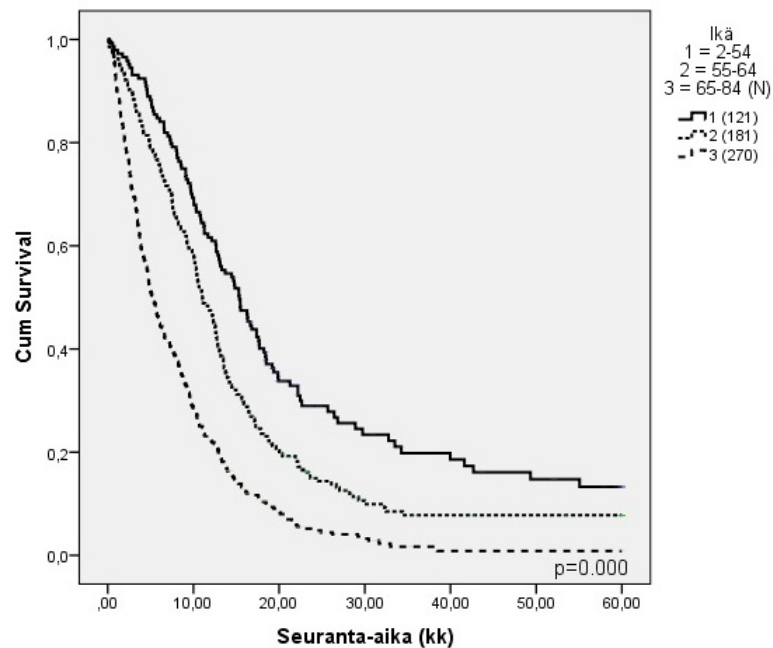
3.1 Potilaiden ikä ja sukupuoli

3.1.1 Ikä

Ikä korreloi merkittävästi gradusten II-IV tuumoripotilaiden ennusteen kanssa, kun tapaukset jaetaan kolmeen ikäluokkaan: 2-54 -vuotiaat, 55-64 -vuotiaat ja 65-84 -vuotiaat ($p=0,000$, Kaplan-Meier-käyrät, log-rank –testi; **Kuva 1(a)**). 65-84 -vuotiailla on huonoin eloonjäämisennuste, ja 2-54 -vuotiailla paras. Myös glioblastoomapotilaiden ennuste korreloi iän kanssa samalla ikäluokkajaottelulla ($p=0,000$, Kaplan-Meier-käyrät, log-rank-testi; **Kuva1(b)**). Iäkkäimpien potilaiden ennuste on kaikista huonoin, ja nuorimpien potilaiden parhain. Korkeimpien ikäluokkien (55-64 –vuotiaat ja 65-84 –vuotiaat) potilaiden ennuste ei eroa selvästi, sama koskee glioblastoomaa. Nuoressa ikäluokassa (2-54 –vuotiaat) glioblastooman ennuste on kuitenkin paljon heikompi kuin gradusten II ja III tuumoreilla.



(a)



(b)

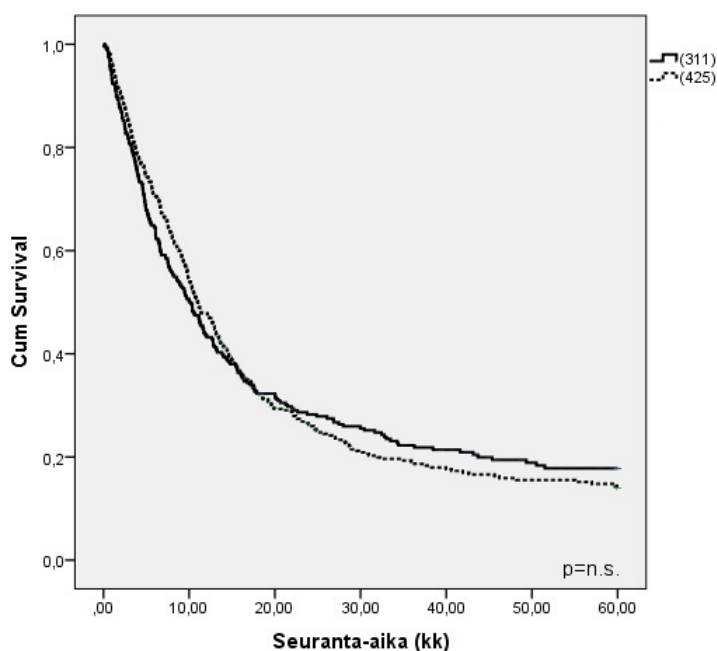
Kuva 1. a) Gradusten II-IV ennuste eri ikäluokissa ($p=0,000$, log-rank-testi). **b)** Glioblastooman ennuste eri ikäluokissa ($p=0,000$, log-rank-testi). Suluissa on esitetty potilasmäärät.

3.1.2 Sukupuoli

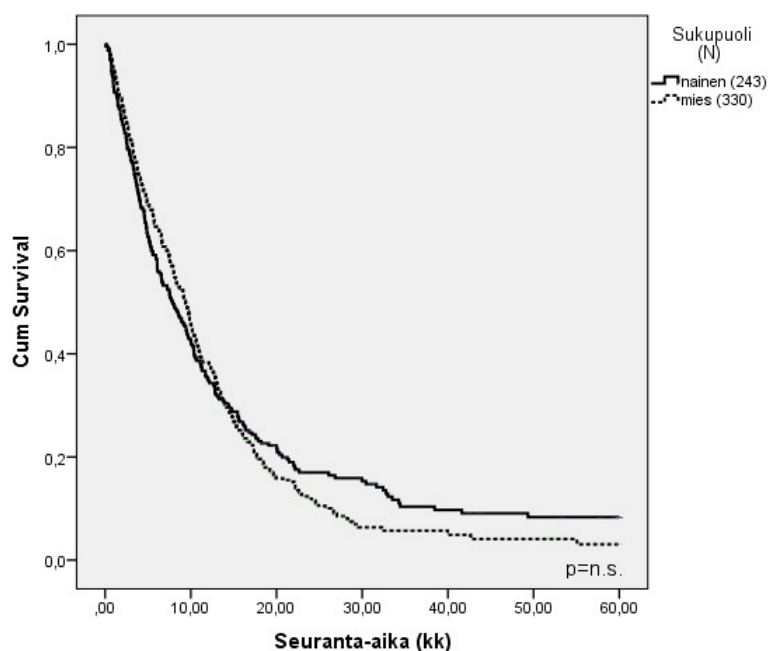
Sukupuoli ei korreloinut merkittävästi ennusteen kanssa jaoteltuna tuumorit graduksiin II-IV tai pelkkiin glioblastoomiin (Kaplan-Meier-käyrät, log-rank-testi; **Kuva2(b)**).

3.2 Hoitopaikka

Vuosina 2002-2012 leikattujen gradusten II-IV tuumoripotilaiden saamien onkologisten jatkohoitojen hoitopaikalla (TAYS, muualla tai TAYS ja muualla) havaittiin yhteys ennusteeseen ($p=0,001$, Kaplan-Meier-käyrät, log-rank-testi; **Kuva 3(a)**). TAYS:ssa hoidetuilla on parempi ennuste, ja muualla hoidetuilla huonompi. Glioblastoomapotilaiden hoitopaikka korreloi merkittävästi eloonjäämisennusteen kanssa ($p=0,046$, Kaplan-Meier-käyrät, log-rank-testi; **Kuva 3(b)**). Muualla hoidetuilla potilailla on huonoin ennuste, kun taas sekä TAYS:ssa että muualla hoitonsa saaneilla potilailla on paras ennuste.

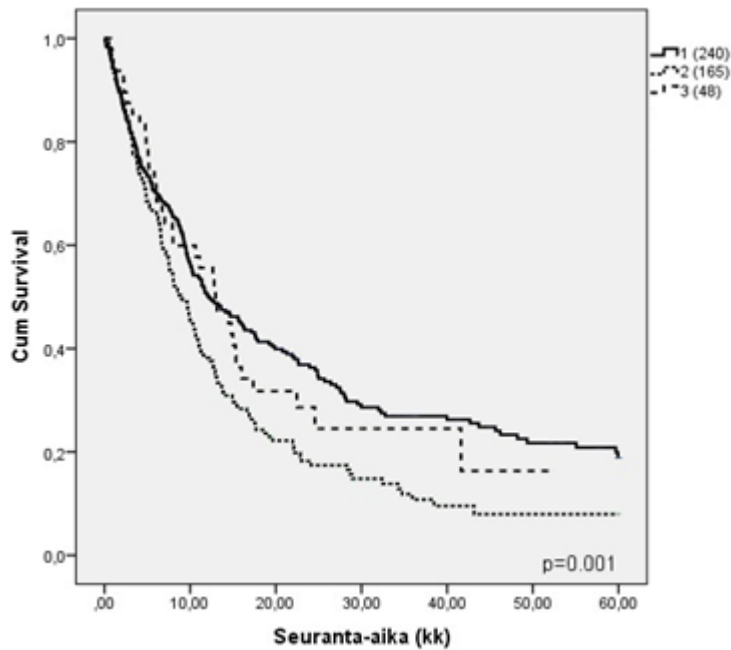


(a)

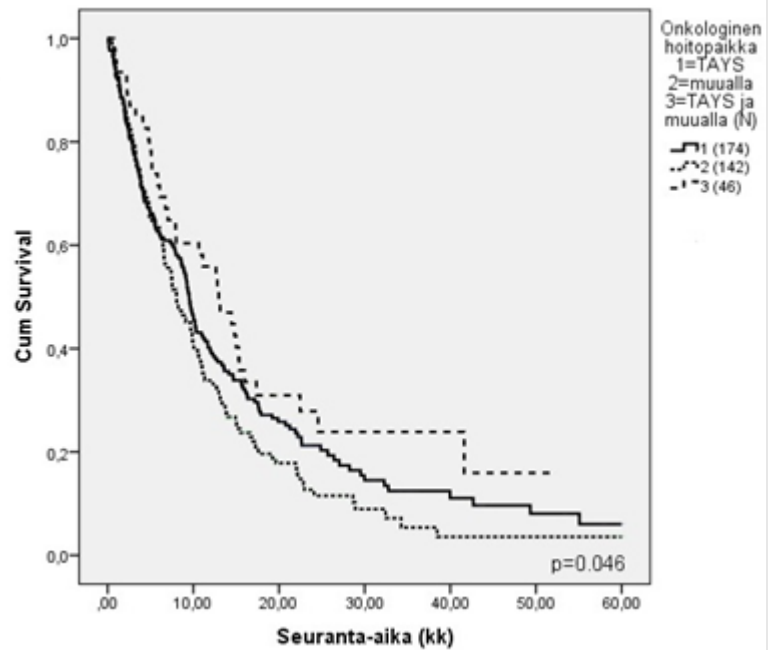


(b)

Kuva 2. a) Gradusten II-IV ennuste eri sukupuolilla ($p=n.s.$, log-rank-testi). **b)** Glioblastooman ennuste eri sukupuolilla ($p=n.s.$, log-rank-testi).



(a)



(b)

Kuva 3. a) Gradusten II-IV ennuste eri onkologisissa hoitopaikoissa ($p=0,001$, log-rank-testi). **b)** Glioblastooman ennuste eri onkologisissa hoitopaikoissa ($p=0,046$, log-rank-testi).

3.3 Gradukset II-IV eri aikajaksoina

3.3.1 1994-2012

Kasvainten gradus (II, III tai IV) korreloi merkittävästi potilaiden eloonjäämisennusteen kanssa vuosina 1994-2012 leikatuilla potilailla ($p=0,000$, Kaplan-Meier-käyrät, log-rank-testi; **Kuva 4**). Graduksen 2 tuumoreilla eli diffuuseilla astrozytomeilla on parhain ennuste, graduksen 3 tuumoreilla eli anaplastisilla astrozytomeilla gradusta 2 heikompi ennuste, ja glioblastoomilla eli graduksen 4 tuumoreilla huonoin ennuste.

3.3.2 1994-2003

Myös vuosina 1994-2003 leikattujen potilaiden kasvaimen graduksella havaittiin yhteys ennusteeseen ($p=0,000$, Kaplan-Meier-käyrät, log-rank-testi; **Kuva 5(a)**). Gradus 4 tuumoreiden ennuste on heikoin ja gradus 2 tuumoreiden ennuste parhain.

3.3.3 2004-2012

Vuosina 2004-2012 leikattujen potilaiden kasvaimen ennuste korreloi merkittävästi graduksen kanssa ($p=0,000$, Kaplan-Meier-käyrät, log-rank-testi; **Kuva 5(b)**). Gradus 2 diffuusien astrozytomeiden ja gradus 3 anaplastisten astrozytomeiden ennusteet ovat melko samat, kun taas gradus 4 glioblastoomien ennuste on

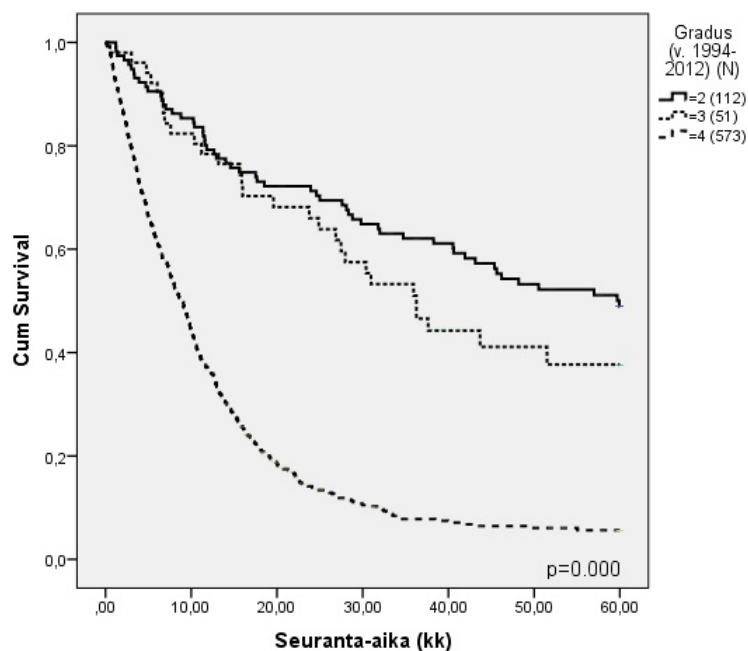
kaikista huonoin. Verrattaessa vuosina 1994-2003 operoituihin saman graduksen tuumoreihin, gradus 3 tuumoreiden ja glioblastooman ennuste on hieman parempi, ja gradus 2 tuumoreiden ennuste taas hieman huonompi.

3.4 Hoidot

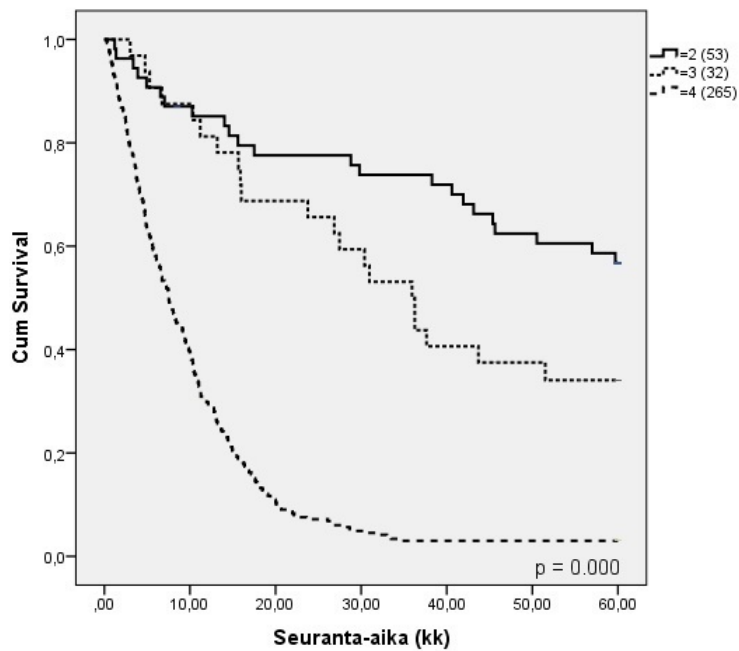
Leikkaus- ja sädehoidon osalta aineisto sisältää vuosina 2002-2012 operoidut potilaat. Sytostaattihoidon osalta aineisto on vuosina 2004-2012 operoituja tuumoreita, koska TAYS:ssa aloitettiin temotsolomidihoidot vuonna 2004.

3.4.1 Leikkaushoito

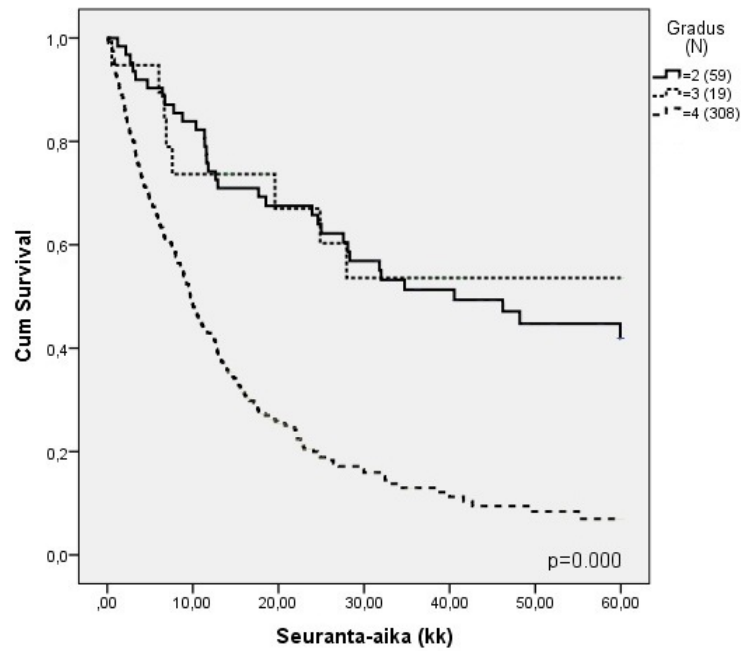
Gradusten II-IV tuumoripotilaiden saaman leikkaushoidon laajuudella (resektio tai biopsia) ei havaittu yhteyttä potilaiden eloonjäämisennusteeseen (**Kuva 6(a)**). Glioblastoomapotilailla leikkaushoidon laajuus sen sijaan korreloi merkittävästi ennusteen kanssa ($p=0,005$, Kaplan-Meier-käyrät, log-rank-testi; **Kuva 6(b)**). Laajemman resektion saaneilla potilailla on parempi ennuste, kuin pelkän biopsian saaneilla.



Kuva 4. Eri gradusten ennuste vuosina 1994-2012. ($p=0,000$, log-rank-testi)

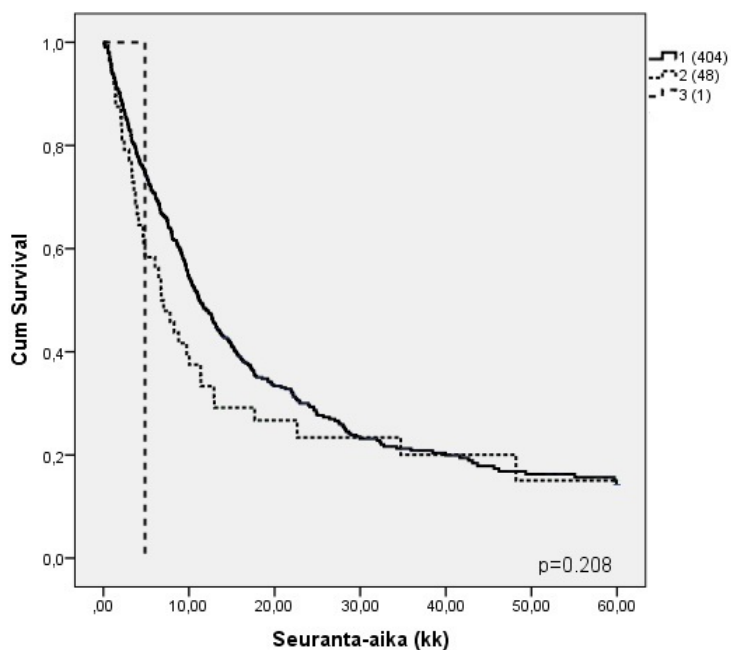


(a)

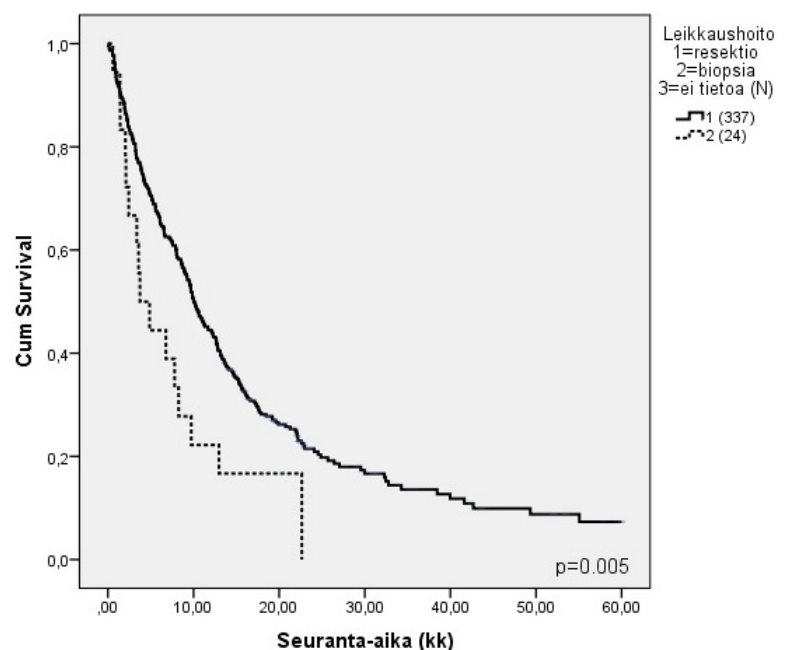


(b)

Kuva 5. a) Eri gradusten ennuste vuosina 1994-2003 ($p=0,000$, log-rank-testi). **b)** Eri gradusten ennuste vuosina 2004-2012 ($p=0,000$, log-rank-testi).



(a)



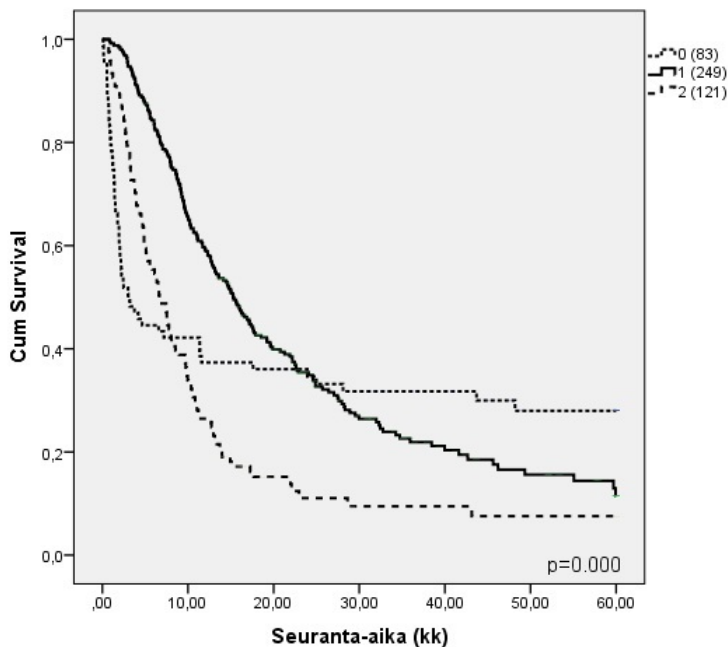
(b)

Kuva 7. a) Gradusten II-IV ennuste leikkaushoidon laajuuden perusteella ($p=n.s.$, log-rank-testi). **b)** Ennuste eri laajuisen leikkaushoidon saaneilla glioblastoomapotilailla ($p=0,005$, log-rank-testi).

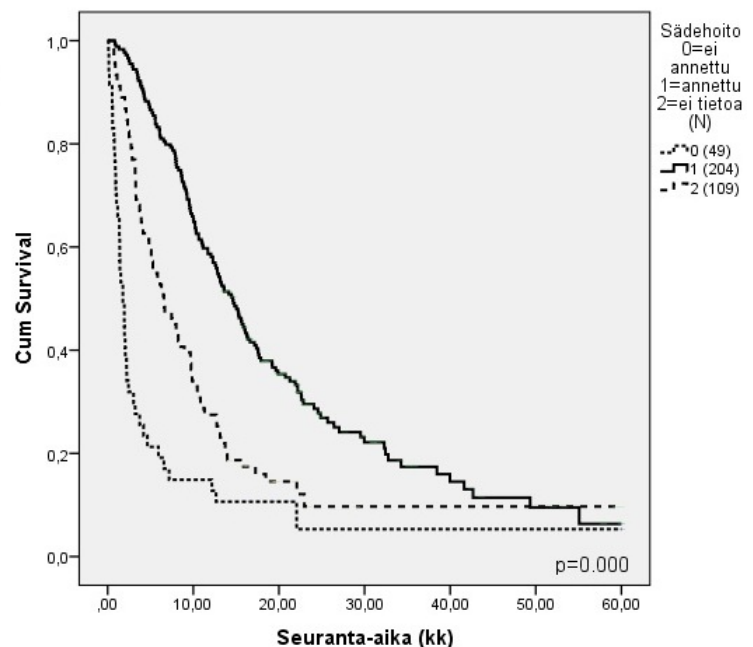
3.4.2 Sätehoito

3.4.2.1 Sätehoito

Gradusten II-IV tuumoripotilaiden saama sädehoito (ei annettu, annettu tai ei tietoa) korreloi merkittävästi ennusteen kanssa ($p=0,000$, Kaplan-Meier-käyrät, log-rank-testi; **Kuva 7(a)**). Sätehoitoa ilman jääneillä potilailla on seuranta-ajan alussa huonompi ennuste kuin sädehoitoa saaneilla potilailla, mutta seuranta-ajan puolessa välissä hoitamatta jääneiden potilaiden ennuste tulee paremmaksi kuin hoitoa saaneiden. Glioblastoomapotilailla sädehoidolla on myös yhteys ennusteeseen ($p=0,000$, Kaplan-Meier-käyrät, log-rank-testi; **Kuva 7(b)**). Sätehoitoa saaneilla potilailla on paras ennuste, ja sädehoitoa ilman jääneillä huonoin ennuste.



(a)



(b)

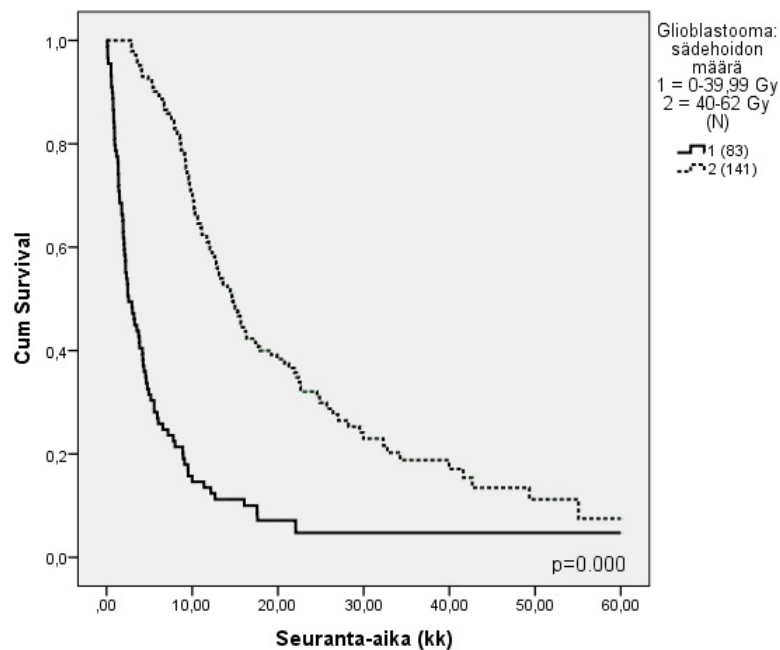
Kuva 7. a) Gradusten II-IV ennuste annetun sädehoidon perusteella ($p=0,000$, log-rank-testi). **b)** Glioblastoomapotilaiden ennuste annetun sädehoidon perusteella ($p=0,000$, log-rank-testi).

3.4.2.2 Sätehoidon määrä

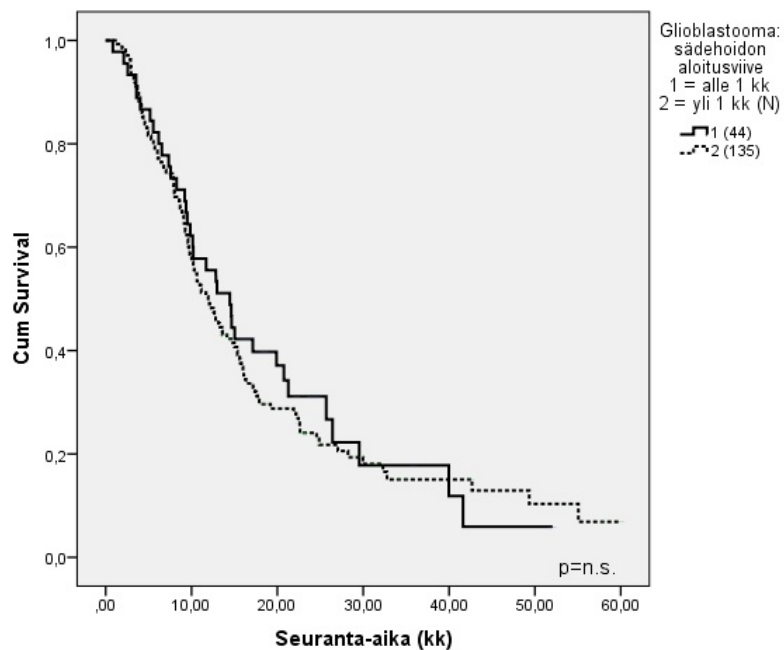
Kun glioblastoomapotilaille annetun sätehoidon määrä jaoteltiin kahteen ryhmään (0-39,99 Gy ja 40-62 Gy), havaittiin sillä olevan yhteys eloonjäämisennusteeseen ($p=0,000$, Kaplan-Meier-käyrät, log-rank-testi; **Kuva 8**). Suuremman annoksen saaneilla potilalla on parempi ennuste kuin pienemmän annoksen saaneilla.

3.4.2.3 Sätehoidon aloitusviive

Glioblastoomapotilailla aikaväli leikkauksesta sätehoidon aloitukseen, eli sätehoidon aloitusviive, jaoteltuna kahteen ryhmään (alle 1kk ja yli 1kk) ei korreloinut merkittävästi ennusteen kanssa. (**Kuva 9**)



Kuva 8. Glioblastoomapotilaiden ennuste annetun sätehoidon määrän perusteella. ($p=0,000$, log-rank-testi)

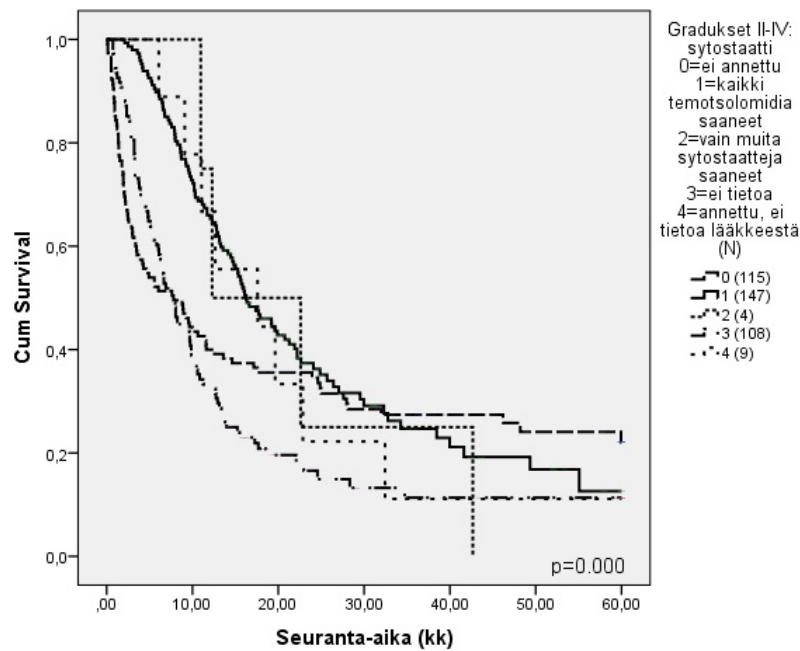


Kuva 9. Glioblastoomapotilaiden ennuste sädehoidon aloitusviiveen ollessa alle 1kk tai yli 1 kk. (p=n.s., log-rank-testi)

3.4.3 Sytostaattihoito

3.4.3.1 Gradukset II-IV

Gradusten II-IV tuumoripotilaiden saama sytostaattihoito jaoteltuna viiteen ryhmään (0) ei annettu, 1) kaikki temotsolomidia saaneet, 2) vain muita sytostaatteja saaneet, 3) ei tietoa, ja 4) annettu, ei tietoa lääkkeestä) korreloi merkittävästi ennusteen kanssa (p=0,000, Kaplan-Meier-käyrät, log-rank-testi; **Kuva 10**). Temotsolomidia saaneilla potilailla on paras ennuste, muita sytostaatteja saaneilla hieman heikompi ennuste. Potilailla joiden sytostaattihoidosta ei ole tietoa on kaikista heikoin ennuste. Sytostaattia ilman jääneillä potilailla on alussa heikoin ennuste, mutta seuranta-ajan pitkittyessä ennuste muuttuu muita ryhmiä paremmaksi.

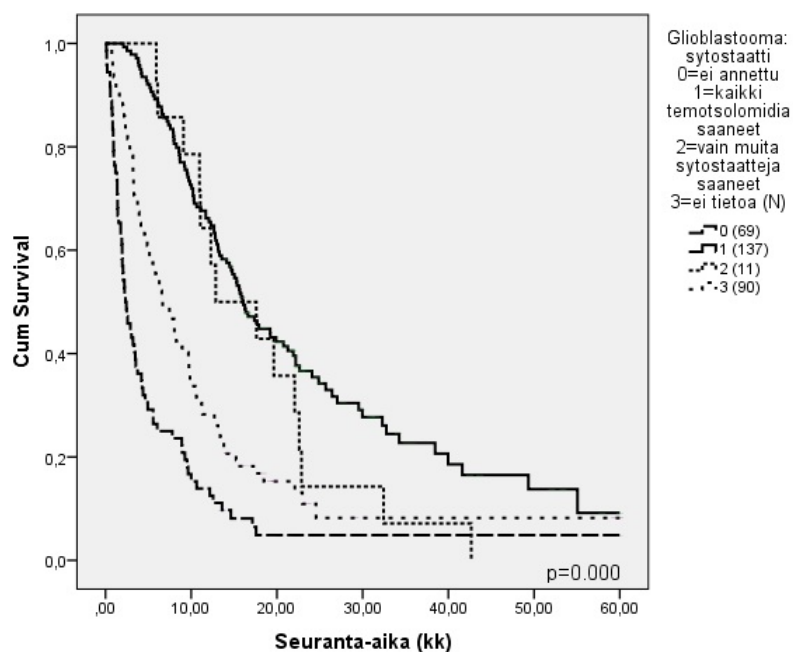


Kuva 10. Gradusten II-IV tuumoripotilaiden ennuste sytostaattihoiton perusteella. ($p=0,000$, log-rank-testi)

3.4.3.2 Glioblastooma

Korrelaatio havaitaan glioblastoomapotilaiden saaman sytostaattihoiton (ryhminä 0) ei annettu, 1) kaikki temotsolomidia saaneet, 2) vain muita sytostaatteja saaneet ja 3) ei tietoa) ja ennusteen välillä ($p=0,000$, Kaplan-Meier-käyrä, log-rank-testi; **Kuva 11**). Potilailla jotka eivät ole saaneet sytostaattihoitoa on kaikkein huonoin ennuste, ja temotsolomidia saaneilla potilailla kaikkein parhain ennuste. Muita sytostaatteja saaneilla potilailla on hieman temotsolomidia saaneita potilaita huonompi ennuste.

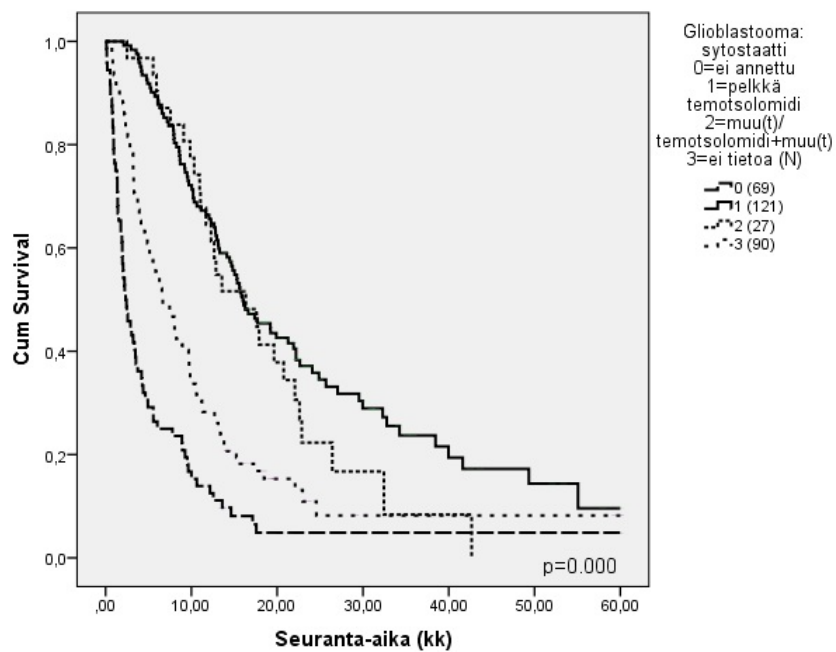
Sama trendi havaitaan, kun sytostaatit jaotellaan ryhmiin 0=ei annettu, 1=pelkkä temotsolomidi, 2=muu sytostaatti tai temotsolomidi ja muu sytostaatti ja 3=ei tietoa ($p=0,000$, Kaplan-Meier-käyrät, log-rank-testi; **Kuva 12**). Pelkkää temotsolomidia saaneilla potilailla on paras ennuste, ja muita sytostaatteja mahdollisen temotsolomidin lisäksi saaneilla potilailla hieman huonompi ennuste.



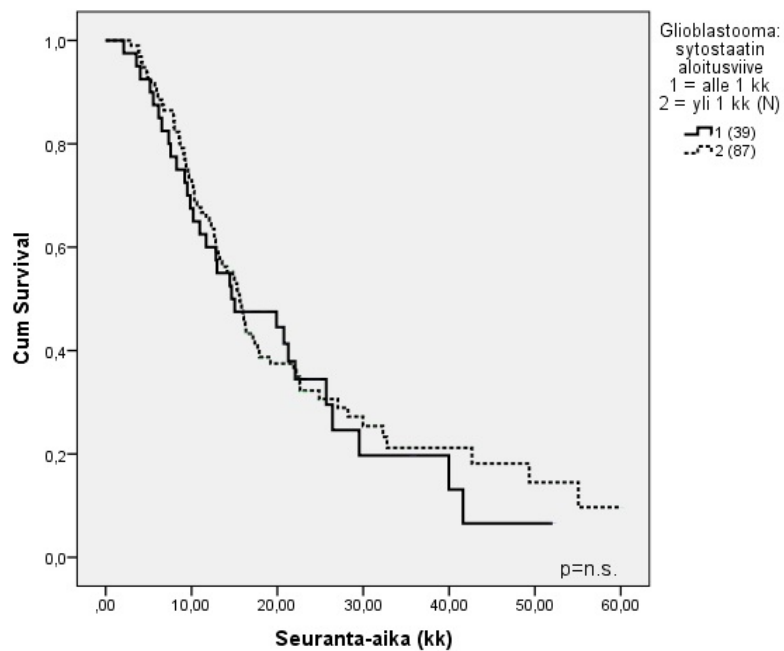
Kuva 11. Glioblastoomapotilaiden ennuste sytostaattihoidon perusteella, kun kaikki temotsolomidia saaneet jaotellaan omaksi ryhmäkseen. ($p=0,000$, log-rank-testi)

3.4.3.3 Sytostaattihoidon aloitusviive

Glioblastoomapotilailla aikaväli leikkauksesta sytostaattihoidon aloitukseen, eli sytostaattihoidon aloitusviive, jaoteltuna kahteen ryhmään (alle 1kk ja yli 1kk) ei korreloinut ennusteen kanssa. (**Kuva 13**)



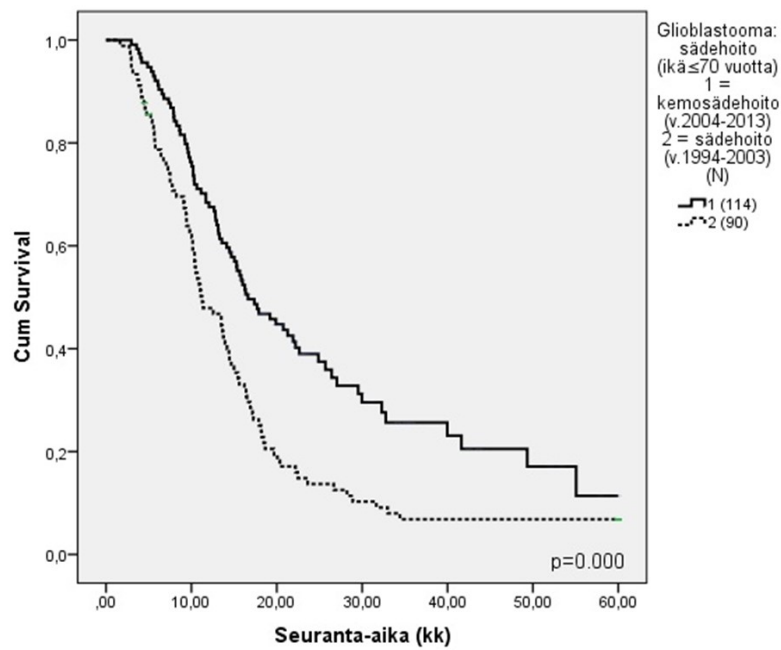
Kuva 12. Glioblastoomapotilaiden ennuste sytostaattihoidon perusteella, kun pelkkää temotsolomidia saaneet jaotellaan omaksi ryhmäkseen. ($p=0,000$, log-rank-testi)



Kuva 13. Glioblastoomapotilaiden ennuste sytostaatin aloitusviiveen ollessa alle 1kk tai yli 1kk. ($p=n.s.$, log-rank-testi)

3.4.4 Kemosädehoito

Sädehoidon tyyppi (kemosädehoito tai pelkkä sädehoito) korreloi merkittävästi glioblastoomapotilailla (ikä ≤ 70 vuotta) ennusteen kanssa ($p=0,000$, Kaplan-Meier-käyrät, log-rank-testi; **Kuva 14**). Pelkkää sädehoitoa vuosina 1994-2003 saaneilla potilailla on huonompi ennuste, kuin kemosädehoitoa vuosina 2004-2012 saaneilla potilailla.



Kuva 14. Ennuste sädehoitoa tai kemosädehoitoa saaneilla glioblastoomapotilailla. Tuloksissa on mukana ≤ 70 -vuotiaat glioblastoomapotilaat. ($p=0,000$, log-rank-testi)

4 POHDINTA

4.1 Potilaiden ikä ja sukupuoli

4.1.1 Ikä

Tässä tutkimuksessa tutkittiin kokonaisseuranta-aikaa potilaan kuolemaan. Pahanlaatuisissa glioomissa tämä on perusteltua, koska lähes kaikki potilaat kuolevat kasvaimensa. Ikä on sekä matalamman graduksen glioomien että glioblastooman suhteen merkittävä ennustetekijä. (37, 38) Tutkimusten mukaan ennuste alkaa heikentyä 45 vuoden iässä. Yli 65-vuotiaiden kahden vuoden ennuste on ollut vähemmän kuin 5% verrattuna alle 50-vuotiaiden vastaavaan ennustearvoon 26%.

Tutkimuksessamme astrosytoomien ennuste vastaa aiempaa tietoa: glioblastooman suhteen kahden vuoden ennuste ikäryhmässä 2-54-vuotiaat on noin 30%, ikäryhmässä 55-64-vuotiaat noin 15% ja ikäryhmässä 65-84-vuotiaat noin 5%. Yhdistetyssä gradusten II-IV-ryhmässä kahden vuoden ennusteet ovat vanhemmissa ikäryhmissä vain hieman paremmat kuin vastaavien glioblastoomapotilaiden ennusteet, mutta 2-54-vuotiaiden ennuste on huomattavasti parempi 57%.

Tutkimuksissa on todettu että suunnilleen 1/3-2/3 yli 65-vuotiaista glioblastoomaa sairastavista potilaista eivät saa standardoitua hoitoa (33). Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat) pääsevät harvemmin mukaan klinisiin hoitokokeisiin johtuen huonosta ennusteesta, kuten matalista Karnofskyn pisteistä (39). Iäkkäät potilaat myös usein suljetaan pois intensiivisistä hoitomuodosta johtuen todennäköisesti lyhyemmästä elinajanodotteesta sekä mahdollisesta jäljellä olevan elämän laadun heikkenemisestä.

Iäkkäiden potilaiden huonompi ennuste selittyy ainakin osittain rinnakkaissairauksista, jotka heikentävät hoitojen siedettävyyttä sekä altistavat potilaan hoitoihin liittyvälle kognition heikentymiselle. Parantumattomasti sairaat iäkkäät potilaat saattavat myös arvostaa mahdollisimman hyvää elämänlaatua enemmän pidennetyn elinajan sijaan. Nämä tekijät vaikuttavat potilaiden hoitomyöntyvyyteen.

Tutkimuksissa on kuitenkin havaittu että iäkkäät potilaat hyötyvät tehokkaasta hoidosta oireenmukaiseen hoitoon verrattuna. (40) Iäkkäiden potilaiden hoitomuotoja onkin pyritty muokkaamaan yllä mainitut tekijät ja rajoitteet huomioiden.

4.1.2 Sukupuoli

Glioomien on tutkimuksissa havaittu olevan yleisempiä miehillä kuin naisilla (41). Sukupuolella ei ole havaittu olevan vaikutusta ennusteeseen matalan graduksen glioomissa (42). Tutkimuksissa on kuitenkin havaittu viitteitä siitä, että glioblastooman suhteen naisilla saattaisi olla parempi ennuste kuin miehillä (43, 44, 45, 46). Tutkimuksessamme miehiä (755) on enemmän kuin naisia (554). Ennusteiden suhteen sukupuolten välillä ei kuitenkaan ole merkitsevää eroa.

4.2 Hoitopaikka

Tutkimuksessamme halusimme myös tutkia potilaiden ennustetta leikkaushoidon jälkeen annettavien onkologisten jatkohoitojen hoitopaikan suhteen. Ilmeni, että gradusten II-IV suhteen kahden vuoden ennuste on parhain (38%) pelkästään TAYS:ssa hoidettujen joukossa, kun taas heikoin ennuste (18%) on pelkästään muualla hoidetuilla. Glioblastoomissa kahden vuoden ennusteet ovat parhaimmat TAYS:ssa ja muualla hoidettujen joukossa (29%) kun taas heikoin ennuste on pelkästään muualla hoidetuilla (16%). Pelkästään TAYS:ssa hoidettujen ennuste on 20%.

Suomessa glioomien hoitosuunnitelmat päätetään yliopistollisissa sairaaloissa neuro-onkologiaryhmän kokouksissa, joihin osallistuvat neurokirurgi, onkologi, neuroradiologi, neuropatologi sekä neurologi. Glioomien tehokas ja mielekäs hoito edellyttää eri erikoisalojen yhteistyötä sekä hyvää tiedonkulkua erikoissairaanhoidon ja perusterveydenhuollon välillä. (24)

Tutkimuksessamme herääkin kysymys mistä johtuvat pelkästään muualla kuin TAYS:ssa hoidettujen potilaiden selvästi heikommat ennusteet. Onko taustalla esimerkiksi tiedonkulun ongelmia, hoidon suunnittelun puutteita tai muita terveydenhuollon järjestelyn ongelmia? Varsinkin graduksen II glioomissa hoito on monivaiheista ja oleellista on hoitomuotojen käyttöjärjestys pitkällä aikavälillä (24). TAYS:n ulkopuolella hoidon piirissä olevien potilaiden siirto erikoissairaanhoidon ja ajankohtaisten hoitosuunnitelmien muodostaminen voi tapahtua epäedullisella viiveellä. Epäselvää tosin on, minkälaisia potilaita muualla hoidetut -ryhmään on saattanut valikoitua ja onko heidän ennusteensa jo valmiiksi muita potilaita heikompi.

Glioblastoomapotilaiden, joita hoidettiin sekä TAYS:ssa että muualla, ennuste on paras. Tämä voisi heijastaa neuro-onkologisen ryhmän luoman hoitosuunnitelman tuomaa selkeyttä hoidon rakentumiseen ja sen porrastukseen. Epäselvää kuitenkin on, miksi pelkästään TAYS:ssa hoidettujen ennusteet ovat TAYS:n lisäksi myös muualla hoidettujen ennusteita heikommat. Tulos voisi edustaa pelkästään TAYS:ssa

hoidettujen ryhmän sisältävän jo valmiiksi huonomman ennusteen potilaita, jotka eivät ehtineet saamaan suunniteltuja hoitojaan toisella paikkakunnalla.

4.3 Gradukset II-IV eri aikajaksoina

Glioomien hoidon kehitys ja tämän vaikutus potilaiden ennusteeseen on oleellista uusien hoitomuotojen tarkastelussa. Tutkimuksessamme jaottelimme potilaat kahteen eri joukkoon aikajaksojen mukaan: vuosina 1994-2003 hoidetut ja vuosina 2004-2012 hoidetut. Jaottelu perustuu siihen, että vuonna 2004 otettiin käyttöön uusi hoitomuoto: kemosädehoito eli sädehoito yhdistettynä samanaikaiseen temotsolomidi-sytostaattihoitoon. Kemosädehoidon on havaittu tutkimuksissa pidentävän aikaa taudin etenemiseen sekä elinaikaa (47).

Aineistossamme graduksen III tuumorien kahden vuoden elinajanennuste on ollut molempina aikakausina 68-70% luokkaa. Glioblastoomien kahden vuoden elinajanennuste on parantunut selvästi vuosien 1994-2003 arvosta 8% vuosien 2004-2012 arvoon 20%. Graduksen II astrozytöomien kahden vuoden elinajanennuste on tätä vastoin heikentynyt aikajaksojen välillä. Ennuste on ollut vuosina 1994-2003 noin 80% ja vuosina 2004-2012 68%. Nykyään graduksen II glioomat diagnosoidaan useammin oligodendroglioomaksi, johtuen oligodendroglioomien histologisten diagnosointikriteerien väljentymisestä sekä diagnoosin asettamisessa käytettävästä molekyylidiagnostiikasta (kromosomien 1p ja 19q kodeleation ja IDH-mutaation osoittaminen). Yleisesti oligodendroglioomien ennuste on parempi, joten graduksen II astrozytöomien joukosta on aikajaksojen välillä `poistunut` paremman ennusteen oligodendrogliomia.

Aikajaksojen välillä glioomien hoidossa on tapahtunut runsaasti kehitystä. Diagnostiikka on varhaistunut ja hoidosta on tullut monivaiheista. Leikkaus- ja sädehoidon tarkkuus ja tekniikat ovat parantuneet, jonka myötä potilaat voivat paremmin. (24) Nämä kehitykset hoitomuodoissa eivät kuitenkaan ole merkittävästi parantaneet potilaiden ennustetta (33). Glioblastooma on ominaisuuksiltaan sekä genotyyppisesti että fenotyyppisesti heterogeeninen. Glioblastooman kasvaessa siinä tapahtuu klonaalista evoluutiota, joka johtaa siihen että glioblastooma on erittäin vaikeahoitoinen. (48) Vasta vuonna 2005 Stupp ym (47) satunnaistetun tutkimuksen myötä saavutettiin potilaiden ennusteen kannalta merkittävä kehitys kemosädehoidon vakiinnuttaessa paikkansa. Tutkimuksessa kahden vuoden elinajanennuste kemosädehoidon saaneiden joukossa oli 26% ja pelkän sädehoidon saaneilla 10%.

4.4 Hoidot

4.4.1 Leikkaushoito

Leikkaushoidossa pyritään mahdollisimman laajaan resektioon ja tämän on todettu tutkimuksissa olevan hyvä ennustetekijä (49). Leikkaushoito myös usein helpottaa oireita, vähentää steroidien tarvetta ja parantaa elämänlaatua (50). Varsinkin glioblastooma uusiutuu 90% tapauksista leikkausalueen reunoilta. Mitä enemmän havaittavissa olevaa tuumorikudosta saadaan poistettua, sen todennäköisemmin tuumorikudosta on vähemmän leikkauksen jälkeisten hoitojen kohteeksi. (51) Hyviä satunnaistettuja tutkimuksia leikkauslaajuuden hyödyistä ei kuitenkaan ole toteutettu. Sekoittavia tekijöitä voi olla vaikuttamassa tutkimusten tuloksiin esimerkiksi parempikuntoisten potilaiden saadessa laajemman leikkaushoidon (52).

Suomessa on toteutettu pieni randomisoitu tutkimus iäkkäiden korkean asteen glioomaa sairastavien potilaiden joukossa laajemman resektion ja biopsian suhteen. Tutkimuksessa havaittiin merkittävä ennuste-ero potilasjoukkojen välillä. Keskimääräinen elinajanennuste oli laajemman resektion saaneiden joukossa 5.6 kuukautta ja pelkän biopsian saaneiden joukossa 2.8 kuukautta. Ennuste-eroihin on kuitenkin voinut olla vaikuttamassa epätasapaino muissa ennustetekijöissä potilasjoukkojen välillä. (53)

Tutkimuksessamme kaikkien kasvainten joukossa leikkauslaajuuden (resektio tai biopsia) suhteen ei havaittu merkittävää eroa ennusteissa. Tulokseen on voinut vaikuttaa leikkaustietojen epätarkkuus leikkauslaajuuden kirjaamisessa. Osa resektio-ryhmään päätyneistä ei siis välttämättä ole saanut merkittävästi laajempaa leikkausta kuin biopsia-ryhmässä olevat. Glioblastoomapotilaiden joukossa sen sijaan resektion saaneilla on merkittävästi parempi ennuste pelkän biopsian saaneisiin verrattuna.

Meidän tuloksiimme on yllämainitun mukaisesti voinut olla vaikuttamassa sekoittavia tekijöitä. Potilaan leikkausmahdollisuuteen vaikuttaa potilaan ikä, muut sairaudet, toimintakyky, tuumorin tekijät kuten sijainti, läheiset tärkeät aivoalueet ja leikkauksen oletettu turvallisuus (52). Usein potilaat joiden kohdalla päädytään biopsiaan ovat huonokuntoisia, jolloin heidän ennusteensa on jo valmiiksi heikompi. Leikkaukseen liittyy komplikaatioriskejä, kuten vaikeutuvat neurologiset puuteoireet ja kognition heikentyminen sekä tromboemboliset tapahtumat, joten leikkauksen hyötyjä ja haittoja punnitaan tarkasti (33).

4.4.2 Sätehoito

4.4.2.1 Sätehoito

Tutkimuksessamme sädehoidon suhteen tutkimme kolmea asiaa: annetun sädehoidon vaikutusta ennusteeseen, sädehoidon määrän vaikutusta ennusteeseen sekä sädehoidon aloitusviiveen vaikutusta ennusteeseen. Verrattaessa gradusten II-IV kasvainten joukossa sädehoitoa saaneita ja sädehoitoa ilman jääneitä tulos korreloi merkittävästi ennusteen kanssa. 24 kuukauden kohdalla sekä sädehoitoa saaneista että sädehoitoa ilman jääneistä potilaista on elossa noin 35%. 60 kuukauden kohdalla sädehoitoa saaneista potilaista elossa on noin 17% kun taas sädehoitoa ilman jääneistä potilaista on elossa noin 27%. Tulos voisi selittyä ainakin osittain graduksen II gliomien hoidon rakentumisesta: tämän graduksen glioomissa sädehoito jätetään yleensä vasta uusimisvaiheeseen. Aineistossamme todennäköisesti osa sädehoitoa ilman jääneistä on graduksen II gliomia, jotka ovat hyvän ennusteensa vuoksi jääneet ilman sädehoitoa seuranta-aikanamme (60kk). Heikomman ennusteen graduksen II gliomat ja pienemmän resektion saaneet pyritään hoitamaan leikkauksen jälkeen tai sen läheisyydessä annettavalla sädehoidolla (54). Glioblastooma ja anaplastinen astrozytoma pyritään hoitamaan postoperatiivisesti sädehoidolla tai kemosädehoidolla. Sädehoidolla on mahdollisia sivuvaikutuksia, kuten väsymystä, päänsärkyä, pahoinvointia ja normaalin aivokudoksen vauriota (55). Sädehoidon kohdalla täytyy arvioida sen hyödyt ja haitat, ja varsinkin alkujaan huonokuntoisille potilaille sädehoidolla ei ole havaittavaa hyötyä (56).

Pelkkien glioblastoomien joukossa annetulla sädehoidolla on merkittävä yhteys potilaiden ennusteeseen. Kahden vuoden elinajanennuste sädehoitoa ilman jääneillä on noin 6%, kun taas sädehoitoa saaneilla ennuste on noin 30%. Huomioitavaa on, että tässä joukossa sädehoitoa ilman jääneiden muut ennustetekijät ovat todennäköisesti heikentämässä ennustetta entisestään. Tutkimuksissa on todettu sädehoidon pidentävän tuumorivapaata aikaa, mutta ei elinaikaa (24). Aineistossamme sädehoitoa saaneiden ryhmä sisältää myös potilaita, jotka ovat saaneet kemosädehoitoa, jonka on todettu pidentävän elinaikaa (57).

4.4.2.2 Sädehoidon määrä

Tutkimme myös annetun sädehoidon annoksen vaikutusta glioblastoomaa sairastavien potilaiden ennusteeseen. Jaoimme potilaat kahteen ryhmään sädehoidon määrän perusteella: 0-39,99 Gy ja 40-62 Gy. Ryhmien välillä oli merkittävä ero eloonjäämisennusteen suhteen. Pienemmän annoksen saaneiden joukossa kahden vuoden eloonjäämisennuste oli noin 5%, kun taas suuremman annoksen saaneiden joukossa se oli noin 32%.

Vakiintuneessa sädehoitoprotokollassa hoidon kokonaisannos on 60 Gy jaettuna 30 annokseen. Protokolla sai alkunsa 1970-luvun loppupuolella laajojen tutkimusten myötä. Eloojäämisennusteen todettiin parantuneen pahanlaatuisten gliomien joukossa kun potilaat saivat vähintään 60 Gy sädehoitoannoksen. Tämän jälkeen sädehoitotekniikkaa on pyritty laajalti kehittämään jotta hoitoannos voitaisiin turvallisesti nostaa yli 60 Gy:n, mutta näillä kehityksillä ei ole havaittu oleellista hyötyä. (33) Heikomman ennusteen potilasjoukoille, kuten iäkkäille, on sen sijaan kehitetty oma hoitoprotokollansa. Hypofraktioitu sädehoito on lyhyempi hoito pienemmällä kokonaisannoksella 40 Gy ja tämän on tutkimuksissa todettu olevan teholtaan verrattavissa perinteiseen annostukseen. (56)

Tutkimuksessamme paremman ennusteen potilasjoukko koostuu siis vakiintunutta hoitoa saaneista potilaista, sekä myös pienempää kokonaisannosta saaneista eli hieman heikomman ennusteen potilaista. Huonomman ennusteen ryhmä sen sijaan koostuu potilaista, joiden sädehoito on jostain syystä keskeytynyt kokonaisannoksen jääden vakiintuneen määrän alle. Tämä potilasryhmä voi siis sisältää huonokuntoisempia potilaita, joiden ennuste on jo ennestään heikompi. Sädehoidon keskeytyksen syitä ei kuitenkaan tutkimuksessamme selvitetty, joten syyt voivat olla moninaisia, kuten elämänlaadullisia tai potilaan menehtyminen kesken hoitojen.

4.4.2.3 Sädehoidon aloitusviive

Aikaa leikkauksesta sädehoidon aloitukseen eli sädehoidon aloitusviivettä ja tämän vaikutusta potilaan elinajanennusteeseen on alettu tutkia viime vuosina. Wang et al tutkimuksessa havaittiin, että glioblastoomapotilaiden, jotka aloittivat sädehoidon myöhemmin leikkauksen jälkeen, elinajanennuste oli paras. Potilaiden, jotka aloittivat sädehoidon alle 21 päivää leikkauksesta, median OS oli 374 päivää ja potilaiden, jotka aloittivat sädehoidon yli 32 päivää leikkauksen jälkeen, median OS oli 478 päivää. Tutkimuksessa kuitenkin havaittiin, että potilaat, jotka aloittivat sädehoidon alle 21 päivää leikkauksesta, olivat usein iäkkäämpiä, heidän KPS-pisteensä olivat matalat ja kirurgisesti heille oli usein tehty vain biopsia laajemman resektion sijaan. Sädehoidon pian leikkauksen jälkeen aloittaneilla potilailla oli siis huonommat ennustetekijät kuin myöhemmin sädehoidon aloittaneilla. Nämä tekijät huomioon ottaen sädehoidon aloitusviiveellä ei ollut ryhmien välillä merkittävää eroa elinajanennusteiden suhteen. (58)

Leikkauksella pyritään poistamaan mahdollisimman laajalti kasvainkudosta, ja jäljelle jäänyt kasvainsolukko pyritään tuhoamaan sädehoidolla ja sytostaattihoidoilla. Varsinkin glioblastooma on kasvaimena erittäin aggressiivinen ja nopeasti etenevä sairaus (4). Voisi siis ajatella, että sädehoito kannattaisi ajoittaa annettavaksi mahdollisimman pian leikkauksen jälkeen, jotta kasvainkudoksen kasvu olisi vielä maltillista ja näin ollen kohdekudosta sädehoidolle mahdollisimman vähän. Toisessa sädehoidon aloitusviivettä

tutkineessa tutkimuksessa pohdittiin mahdollisia tekijöitä, jotka voisivat heikentää sädehoidon vaikutusta välittömästi postoperatiivisesti. Näitä tekijöitä olivat muun muassa radiosensitiivisyyttä mahdollisesti heikentävä hypoksia sekä laajempi normaalin aivokudoksen vaurio välittömän postoperatiivisen sädehoidon vaikutuksesta. (59) Omassa tutkimuksessamme jaoimme potilaat kahteen ryhmään sädehoidon aloitusviiveen mukaan: viive alle yksi kuukausi ja viive yli yksi kuukausi. Ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa elinajanennusteiden suhteen.

4.4.3 Sytostaattihoito

4.4.3.1 Sytostaattihoito: gradukset II-IV

Sytostaattihoidon vaikutusta gradusten II-IV tuumoripotilaiden ennusteeseen tutkimme jaotteleamalla potilaat viiteen ryhmään (1: ei annettu, 2: kaikki temotsolomidia saaneet, 3: vain muita sytostaatteja saaneet, 4: ei tietoa, 5: annettu, ei tietoa lääkkeestä). Ryhmien välillä oli merkittävä ero eloonjäämisennusteen suhteen. Temotsolomidia saaneiden potilaiden ennuste oli paras (37%), ja potilaiden, jotka eivät saaneet sytostaatteja, toiseksi paras (34%). Tulosten perusteella temotsolimidihoitolla siis vaikuttaisi olevan elinajanennusteen suhteen suotuisin vaikutus kaikissa gradusten II-IV glioomissa. Potilasryhmä, jolle ei ole annettu sytostaatteja, koostuu osittain glioblastoomapotilaista (69 kappaletta) sekä alemman graduksen glioomista (46 kappaletta).

Kuten edellä on jo käynyt ilmi, glioblastoomapotilaat pyritään aina hoitamaan välittömästi leikkauksen jälkeen kemosädehoidolla sekä adjuvantilla temotsolomidilla. Jos hoitoja ei ole annettu, on taustalla erinäisiä tekijöitä, kuten alentunut yleistila, joka jo itsessään on huonon ennusteen merkki, tai potilas on kieltäytynyt hoidosta. (60) Toisaalta matalamman graduksen glioomia ei ensisijaisesti hoideta sytostaattihoidoilla. Gradusten II glioomien hoitosuosituksena leikkauksen jälkeen on seuranta tai säde- tai solunsalpaajahoito. Sädehoito on ensisijainen hoitomuoto ja sytostaateilla pyritään siirtämään sädehoitoa myöhemmäksi. (24, 54) Graduksen III glioomien hoitomuodoksi resektion jälkeen valikoituu sädehoito tai sytostaattihoito riippuen potilaan sekä kasvaimen tekijöistä kuten IDH1-mutaatiosta (35).

Kaiken kaikkiaan potilasryhmä, jolle ei ole annettu sytostaatteja, koostuu huonon ennusteen glioblastoomista sekä paremman ennusteen gradusten II ja III glioomista. Aineistosta käy myös ilmi, että vain kymmenen graduksen II-III tuumoripotilasta sai varmasti temotsolomidia. Gradusten II-III elinajanennustehyödyistä temotsolimidihoitonsuhteen ei voida siis päätellä paljon. Ryhmän, jonka sytostaattihoidosta ei ole tietoa, kahden vuoden eloonjäämisennuste on heikoin (17%). Tässä ryhmässä valtaosa on glioblastoomia (90/108).

Vain muita sytostaatteja saaneita tuumoripotilaita tutkimuksessamme oli neljä ja heidän kahden vuoden eloonjäämisennusteensa oli 27%, kaikki potilaat olivat glioblastoomapotilaita. Glioblastoomapotilaiden ensisijainen sytostaattihoito on temotsolomidi. Myös gradusten II-III glioomapotilaille sytostaattihoidoksi suositellaan temotsolomidia. Aiempina vuosina käytössä on ollut myös muita sytostaatteja, kuten lomustiini sekä PCV-hoito. (24) Näiden glioblastoomapotilaiden kahden vuoden elinajanennuste on huonompi kuin temotsolomidihoidetuilla tuumoripotilailla. Epäselvää on, miksi kyseiset potilaat on alkujaan hoidettu muulla sytostaatilla kuin hoitosuosituksen mukaisella temotsolomidilla. Esimerkiksi allergia temotsolomidille on mahdollinen syy. Huomioitavaa on, että glioblastoomapotilaat pyritään hoitamaan kemosädehoidolla sekä adjuvantilla temotsolomidilla, jonka on todettu parantavan elinajanennustetta verrattaessa muihin hoitoihin, ja tämä näkyy myös omissa tuloksissamme (57).

4.4.3.2 Sytostaattihoito: glioblastooma

Glioblastoomapotilaiden kohdalla tutkimme sytostaattihoitojen vaikutusta elinajanennusteeseen kahdella eri jaottelulla temotsolomidihoidon suhteen: 1) kaikki temotsolomidia saaneet ja vain muita sytostaatteja saaneet sekä 2) pelkkää temotsolomidia saaneet ja myös muita sytostaatteja saaneet. Molemmilla jaotteluilla ryhmien välillä oli merkittävä ero eloonjäämisennusteen suhteen. Sytostaattihoitoa ilman jääneiden elinajanennuste on hyvin huono (5%). Edellä puhuimme jo iäkkäiden potilaiden tutkimuksissa todetusta huonommasta elinajanennusteesta, joka näkyy myös todennäköisesti näissä tuloksissa (40). Ilman sytostaattihoitoja jäänyt potilasryhmä on joko saanut sädehoidon tai jäänyt kokonaan ilman postoperatiivisia onkologisia hoitoja. Tämä jo itsessään viittaa siihen, että potilas on ollut hyvin huonokuntoinen tai kieltäytynyt onkologisista hoidoista. Näitä syitä tai glioblastoomapotilaiden ikää sytostaattihoitojen suhteen emme tutkimuksessamme eritelleet. Joka tapauksessa huomioitavaa on, että sytostaattihoitoja ilman jääneiden potilaiden muut ennustetekijät ovat todennäköisesti heikentämässä ennustetta entisestään. Sytostaattihoidolla on sivuvaikutuksia, kuten myelosuppressio, immunosuppressio sekä pahoinvointi. Hoitojen sopivuus jo ennestään huonokuntoisille ja huonomman ennusteen potilaille on kyseenalaista, ja hoidot jäävät usein antamatta varsinkin iäkkäiden potilaiden kohdalla. (33)

Jaoteltaessa kaikki temotsolomidia saaneet potilaat omaksi ryhmäkseen oli tämän ryhmän kahden vuoden elinajanennuste 37% ja vain muita sytostaatteja saaneiden kahden vuoden elinajanennuste 15%. Jaoteltaessa pelkkää temotsolomidia saaneet omaksi ryhmäkseen oli tämän ryhmän kahden vuoden elinajanennuste 36% ja myös muita sytostaatteja temotsolomidin lisäksi saaneiden kahden vuoden elinajanennuste 22%. Glioblastooman hoidossa muut sytostaatit tulevat mahdollisesti kyseeseen jos temotsolomidihoidolle ei ole ollut vastetta, tuumori uusii pian temotsolomidihoidon jälkeen tai ilmenee vaikeita sytostaattihoitojen sivuvaikutuksia. Temotsolomidihoito on yleisesti hyvin siedetty, vain 13%

potilaista lopettaa sädehoidon liitännäisen temotsolomidihoidon ja 8% lopettaa adjuvantin temotsolomidihoidon toksisuuden vuoksi. (28) Tutkimuksessamme temotsolomidihoidon lisäksi muita sytostaatteja saaneiden ennuste on huomattavasti huonompi kuin pelkkää temotsolomidia saaneiden. Sekoittavana tekijänä voi olla mahdollisesti temotsolomidihoidon pettäessä kyseisen potilasjoukon alkujaan huonompi ennuste, kuten tuumorin MGMT-status.

Temotsolomidi metyloi guaniin nukleotidin O6-positiota johtaen solukuolemaan (61). Soluissa ekspressoituu DNA:n korjausentsyymi MGMT, joka vastustaa temotsolomidin vaikutuksia. Glioblastoomat pyrkivät vaimentamaan MGMT-ekspression ensisijaisesti metyloimalla MGMT-geenin promoottorialueen. Tämä voi palauttaa solun alttiiksi metyloivien ja alkyloivien tekijöiden vaikutuksille. (62) Glioblastoomissa MGMT-geeni on metyloitunut 41-45%:ssa tuumoreista (63). MGMT-metylaatiota pidetään tutkimusten perusteella kemoterapian prediktiivisenä tekijänä ennustaen hyvää hoitotulosta. Tutkimuksissa kemosädehoidettujen glioblastoomapotilaiden, joiden kasvaimessa ilmenee metyloitunut MGMT, kahden vuoden elinajanennuste on 46%. Sen sijaan potilaiden, joiden MGMT on metyloitumaton, kahden vuoden elinajanennuste on 13.8%. (28) Tutkimuksissa on kuitenkin todettu että tuumoripotilaat, joiden MGMT on metyloitumaton, hyötyvät myös temotsolomidihoidosta. MGMT-metylaatio vaikuttaa olevan myös hyvä ennustetekijä sädehoidon tehon suhteen glioblastoomapotilailla. Tutkimusten perusteella MGMT-metylaatio vaikuttaakin viittaavaan fenotyyppiltään paremman ennusteen glioblastoomaan. (61) Tutkimuksessamme emme eritelleet potilaita MGMT-statuksen suhteen.

Kuten johdannossa ilmeni on kasvaimen mahdollista myös kehittää resistenssi temotsolomidille. Tuumorisolujen kemoresistenssiä aiheuttavien mekanismien tunnistaminen onkin tärkeä tavoite tulevaisuudessa glioblastooman hoidon kehityksessä. (25)

4.4.3.3 Sytostaattihoidon aloitusviive

Glioblastoomapotilaiden kohdalla tutkimme myös sytostaattihoidon aloitusviiveen vaikutusta potilaiden elinajanennusteeseen. Tutkimuksessamme jaoimme potilaat kahteen ryhmään sytostaattihoidon aloitusviiveen mukaan: viive alle yksi kuukausi ja viive yli yksi kuukausi. Ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa elinajanennusteiden suhteen. Sytostaattihoidon aloitusviiveen vaikutusta potilaiden elinajanennusteeseen on tutkittu viime vuosina vain välillisesti tutkittaessa sädehoidon aloitusviivettä. Näitä tutkimuksia käsitelimme edellä Sädehoidon aloitusviive -kappaleessa. Oleellista kuitenkin on, että aggressiivinen glioblastooma pyritään hoitamaan mahdollisimman nopealla aikataululla tuumorin lisäkasvun välttämiseksi.

4.4.4 Kemosädehoito

Kemosädehoidossa annetaan sädehoidon kanssa yhtä aikaa sytostaattihoitoa ja hoitoon liitetään adjuvantit sytostaattikuurit. Sytostaatiksi on vakiintunut temotsolomidi. Kemosädehoito on vakiinnuttanut paikkansa glioblastooman ensilinjan hoitomuotona Stupp et al vuoden 2005 tutkimuksen myötä. Tutkimuksessa todettiin kemosädehoidon pidentävän merkittävästi glioblastoomapotilaiden elinajanennustetta: kahden vuoden elinajanennuste pelkkää sädehoitoa saaneilla oli 10.4% kun taas kemosädehoitoa saaneilla 26.5%. (47) Tämän jälkeen ovat useat tutkimukset eri puolilta maailmaa dokumentoineet vastaavia tuloksia elinajanennusteiden paranemisessa.

Alankomaissa tutkittiin vuosina 1989-2010 hoidettuja gradusten II-IV glioomia. Tiedot kerättiin Alankomaiden syöpärekisteristä ja glioomia tutkimukseen valikoitui 21 085 kappaletta. Tutkimuksessa todettiin glioblastoomapotilaiden kahden vuoden elinajanennusteen parantuneen merkittävästi ajanjaksojen 1989-1994 sekä 2006-2010 välillä ollen edeltävänä 5% ja jälkimmäisenä 15%. (64) Norjassa toteutettiin vastaavanlainen syöpärekisteriin perustuva tutkimus vuosina 2000-2007 hoidetuista glioblastoomapotilaista. Tutkimuksessa oli 1157 glioblastoomapotilasta ja tietoja analysoitiin ajanjaksoon (ennen ja jälkeen kemosädehoidon vakiintumista) ja saatuun hoitoon perustuen. Tutkimuksessa todettiin kahden vuoden elinajanennusteiden parantuneen merkittävästi ajanjaksojen ja hoitomuotojen suhteen. Pelkkää sädehoitoa saaneiden kahden vuoden elinajanennuste oli 4% ja kemosädehoitoa saaneiden 25%. (65) Italiassa toteutettiin tutkimus, jossa tutkittiin vuosina 2002-2007 eri sädehoitokeskuksissa hoidettuja 1059 glioblastoomapotilasta. Näitä tuloksia verrattiin saman tutkimusryhmän aiempaan tutkimukseen, jossa tutkittiin vuosina 1997-2001 hoidettuja glioblastoomapotilaita. Merkittävä parannus elinajanennusteissa havaittiin, kahden vuoden elinajanennuste vuosina 1997-2001 oli 11.0% ja vuosina 2002-2007 24.8%. Tutkimuksessa havaittiin myös, että vuosina 2002-2007 päädyttiin useammin kirurgisesti laajempaan resektioon pelkän biopsian sijaan. (66)

Meidän tutkimuksessamme vertailimme vuosina 1994-2003 sädehoidon sekä vuosina 2004-2013 kemosädehoidon saaneita glioblastoomapotilaita. Valikoimme potilaiksi ≤ 70 -vuotiaat potilaat. Kemosädehoitoa saaneita glioblastoomapotilaita tutkimuksessamme oli 114 kappaletta ja sädehoitoa vuosina 1994-2003 saaneita potilaita 90 kappaletta. Ryhmien välillä elinajanennusteissa oli merkittävä ero ($p=0.000$), kahden vuoden elinajanennuste vuosina 2004-2013 kemosädehoidetuilla potilailla oli 38% ja vuosina 1994-2003 sädehoidetuilla potilailla 14%. Tutkimuksessamme kahden vuoden elinajanennusteet ovat molemmissa ryhmissä huomattavasti paremmat kuin muissa maissa toteutetuissa vastaavissa tutkimuksissa. Meillä hyviä elinajanennusteita selittämässä on todennäköisesti ainakin potilasvalinta, eli yli 70-vuotiaiden potilaiden poisrajaaminen tuloksista.

LOPUKSI

Diffuusisti infiltroivien astrozytoomien hoito on kehittynyt vuosien mittaan ja gliomien ennusteet ovat parantuneet. Hankalahoitaisen glioblastooman ennuste on parantunut selvästi kemosädehoidon myötä. Gliomien hoitosuunnitelmien päättäminen yliopistollisissa sairaaloissa neuro-onkologiaryhmän kokouksissa mahdollistaa mielekkään ja tehokkaan hoidon. Tärkeää on myös tarkkojen hoito-ohjeiden välittäminen sekä hyvä yhteistyö erikoissairaanhoidon ja perusterveydenhuollon välillä. Tutkimustyö ja hoitojen kehittäminen on kuitenkin tarpeen varsinkin malignin glioblastooman suhteen. Tulevaisuudessa yksilölliset kohdennetut hoidot voivat olla yksi mahdollinen keino diffuusisti infiltroivien astrozytoomien hoidossa.

LÄHDELUETTELO

1. Haapasalo H, Tynnenen O, Paetau A. [päivitetty 2.2.2012] Hermoston kasvaimet. Patologia. Kustannus Oy Duodecim 2018. www.oppiporrti.fi, artikkeli: pat00790. tekstiviite: (Haapasalo ym 2012)
2. Lehto V-P, Stenbäck F. [päivitetty 2.2.2012] Kasvainten histologinen pahanlaatuisuusaste ja levinneisyys. Patologia. Kustannus Oy Duodecim 2018. www.oppiporrti.fi, artikkeli: pat00822. tekstiviite: (Lehto ym 2012)
3. Haapasalo H, Tynnenen O, Paetau A. [päivitetty 2.2.2012] Glioomat. Patologia. Kustannus Oy Duodecim 2018. www.oppiporrti.fi, artikkeli: pat00791. tekstiviite: (Haapasalo ym 2012)
4. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W (editors): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2016
5. Haapasalo H, Tynnenen O, Paetau A. [päivitetty 2.2.2012]. Diffuusi infiltroiva astrosytooma. Patologia. Kustannus Oy Duodecim 2018. www.oppiporrti.fi, artikkeli: pat00792. tekstiviite: (Haapasalo ym 2012)
6. Laakso A, Rahi M, Mäenpää H ym. [päivitetty 24.11.2017] Kallonsisäiset kasvaimet. Kirurgia. Kustannus Oy Duodecim 2018. www.oppiporrti.fi, artikkeli: kia20356. tekstiviite: (Laakso ym 2017)
7. Aivokasvaimet. Focus Onkologiae 2011;12.
8. Clarke JL, Chang SM. Neuroimaging: diagnosis and response assessment in glioblastoma. Cancer J 2012;18:26-31, published in www Jan-Feb.
9. Jääskeläinen J, Kouri M, Paetau A ym. [päivitetty 27.6.2013] Kallonsisäisten kasvainten kuvantaminen. Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim 2018. www.oppiporrti.fi, artikkeli: syt00493. tekstiviite: (Jääskeläinen ym 2013)
10. Moliterno JA, Patel TR, Piepmeyer JM. Neurosurgical approach. Cancer J 2012;18:20-5, published in www Jan-Feb
11. Colonnese C, Romanelli P. Advanced neuroimaging techniques in the management of glioblastoma multiforme. Curr Radiopharm 2012;5:300-7, published in www Oct.
12. Haapasalo J, Hyartt A, Salmi M ym. Glioomien diagnoosi ja ennuste – molekyyli diagnostiikan mahdollisuudet. Duodecim 2014;130:894-901
13. Wolbers JG. Novel strategies in glioblastoma surgery aim at safe, supra-maximum resection in conjunction with local therapies. Chinese Journal of Cancer 2014;33:8-15, published in www Jan.
14. Kubben PL, ter Meulen KJ, Schijns OE, et al. Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. Lancet Oncol 2011;12:1062-70, published in www Oct.
15. Duffau H. Surgery of low-grade gliomas: towards a 'functional neurooncology'. Curr Opin Oncol 2009;21:543-9, published in www Nov.
16. Roberts DW, Valdes PA, Harris BT, et al. Glioblastoma multiforme treatment with clinical trials for surgical resection (aminolevulinic acid). Neurosurg Clin N Am 2012;23:371-7, published in www Jul.

17. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Oct 1979;5(10):1725-1731
18. Kesari S, Advani SJ, Lawson JD, et al. DNA damage response and repair: insights into strategies for radiation sensitization of gliomas. *Future Oncology* 2011;7:1335-46, published in [www Nov](#)
19. Taw BBT, Gorgulho AA, Selch MT, et al. Radiation options for high-grade gliomas. *Neurosurg Clin N Am* 2012;23:259-67, published in [www viii; Apr.](#)
20. Kouri M, Tenhunen M. [päivitetty 27.6.2013] Syövän sädehoito. Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim 2018. www.oppiportti.fi, artikkeli: syt00177. tekstiviite: (Kouri ym 2013)
21. Dhermain F. Radiotherapy of high-grade gliomas: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches. *Chinese Journal of Cancer* 2014;33:16-24, published in [www Jan](#)
22. Chan MD, Tatter SB, Lesser G, et al. Radiation oncology in brain tumors: current approaches and clinical trials in progress. *Neuroimaging Clin N Am* 2010;20:401-8, published in [www Aug.](#)
23. Ryu S, Buatti JM, Morris A, et al. The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2014;118:489-99, published in [www Jul.](#)
24. Mäenpää H. Gliooma kuriin. *Duodecim* 2010; 126(14):1669-75
25. Haar CP, Hebbar P, Wallace GC4, et al. Drug resistance in glioblastoma: a mini review. *Neurochem Res* 2012;37:1192-200, published in [www Jun](#)
26. Hart MG, Garside R, Rogers G, et al. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 00741:(4),2013 Ar 30, published in [www](#)
27. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000;83(5):588–93
28. Nagasawa DT, Chow F, Yew A, et al. Temozolomide and other potential agents for the treatment of glioblastoma multiforme. *Neurosurg Clin N Am* 2012;23:307-22, published in [www ix; Apr](#)
29. Sathornsumetee S, Rich JN, Reardon DA. Diagnosis and treatment of high-grade astrocytoma. *Neurol Clin* 2007;25:1111-39, published in [www x; Nov.](#)
30. Carrillo JA, Munoz CA. Alternative chemotherapeutic agents: nitrosoureas, cisplatin, irinotecan. *Neurosurg Clin N Am* 2012;23:297-306, published in [www ix; Apr.](#)
31. Bregy A, Shah AH, Diaz MV, et al. The role of Gliadel wafers in the treatment of high-grade gliomas. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2013;13:1453-61, published in [www Dec.](#)
32. Nagpal S. The role of BCNU polymer wafers (Gliadel) in the treatment of malignant glioma. *Neurosurg Clin N Am* 2012;23:289-95, published in [www ix; Apr.](#)
33. Yovino S, Grossman SA. Treatment of glioblastoma in "elderly" patients. *Current Treatment Options in Oncology* 2011;12:253-62, published in [www Sep](#)
34. Polivka JJ, Polivka J, Rohan V, et al. New molecularly targeted therapies for glioblastoma multiforme. *Anticancer Res* 2012;32:2935-46, published in [www Jul.](#)

35. Hartman C, ym . Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classifications of gliomas. *Acta Neuropathologica* 2010;120:707-718
36. Wick W ym. Prognostic or predictive calue of MGMT promoter methylation in malignant gliomas depends on IDH1 mutations. *EANO* 2012 ABSTR O.25
37. Okamoto Y, Di Patre PL, Burkhard C, et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol* 2004;108:49–56
38. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, et al. Genetic pathways to glioblastoma: A population-based study. *Cancer Res* 2004;64:6892–99
39. Ohgaki, Hiroko K, Paul. Population-Based Studies on Incidence, Survival Rates, and Genetic Alterations in Astrocytic and Oligodendroglial Gliomas. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2005;64:479-89, published in www June.
40. Tabatabai G, Stupp R, Wick W, et al. Malignant astrocytoma in elderly patients: where do we stand?. *Curr Opin Neurol* 2013;26:693-700, published in www December.
41. Gu J, Liu Y, Kyritsis AP, Bondy ML. Molecular epidemiology of primary brain tumors. *Neurotherapeutics*. 2009;6(3):427-435
42. Durmaz R, Vural M, Isildi E, et al. Efficacy of prognostic factors on survival in patients with low grade glioma. *Turkish Neurosurgery* 2008;18:336-44, published in www Oct.
43. Burton EC, Lamborn KR, Forsyth P, et al: Aberrant p53, mdm2, and proliferation differ in glioblastomas from long-term compared with typical survivors. *Clin Cancer Res* 8:180–187, 2002
44. Hirano H, Asakura T, Yokoyama S, et al: [The prognostic factors in astrocytic tumors: analysis by the Kaplan– Meier method and the Weibull log-linear model.] *No Shinkei Geka* 24:809–815, 1996 (Jpn)
45. Roth JG, Elvidge AR: Glioblastoma multiforme: a clinical survey. *J Neurosurg* 17:736–750, 1960
46. Sant M, van der Sanden G, Capocaccia R: Survival rates for primary malignant brain tumours in Europe. *Eur J Cancer* 34: 2241–2247, 1998
47. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987–996
48. Nano R, Lascialfari A, Corti M, et al. New frontiers for astrocytic tumours. *Anticancer Res* 2012;32:2755-8, published in www Jul.
49. Barbagallo GMV, Jenkinson MD, Brodbelt AR. 'Recurrent' glioblastoma multiforme, when should we reoperate?. *Br J Neurosurg* 2008;22:452-5, published in www Jun.
50. Ryken TC, Kalkanis SN, Buatti JM, et al. The role of cytoreductive surgery in the management of progressive glioblastoma : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2014;118:479-88, published in www Jul.

51. Agnihotri S, Burrell KE, Wolf A, et al. Glioblastoma, a brief review of history, molecular genetics, animal models and novel therapeutic strategies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2013;61:25-41, published in [www Feb.](#)
52. Arvold ND, Reardon DA. Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient. *Clinical Interventions In Aging* 2014;9:357-67.
53. Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people: a randomised study. *Acta Neurochir.* 2003;145(1):5–10
54. Pedersen CL, Romner B. Current treatment of low grade astrocytoma: a review. *Clinical Neurology & Neurosurgery* 2013;115:1-8, published in [www Jan.](#)
55. Fiveash JB, Spencer SA. Role of Radiation Therapy and Radiosurgery in Glioblastoma Multiforme. *Cancer Journal* 2003;9:222-9, published in [www May/June.](#)
56. Hingorani M, Colley WP, Dixit S, et al. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: strategy for poor-risk patients or hope for the future?. *Br J Radiol* 2012;85:e770-81, published in [www Sep.](#)
57. Stupp R, ym. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459–66
58. Wang TJ, C, Jani AE, Juan P., et al. Timing of Adjuvant Radiotherapy in Glioblastoma Patients: A Single-Institution Experience With More Than 400 Patients. *Neurosurgery* 2016;78:676-82, published in [www May.](#)
59. Blumenthal DT, Won M, Mehta MP, et al.. Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the radiation therapy oncology group database. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):733-739
60. Woehrer A, Bauchet L, BarnholtzSloan JS. Glioblastoma survival: has it improved? Evidence from population-based studies. *Curr Opin Neurol* 2014;27:666-74, published in [www December](#)
61. Jansen M, Yip S, Louis DN. Molecular pathology in adult gliomas: diagnostic, prognostic, and predictive markers. *Lancet Neurology* 2010;9:717-26, published in [www Jul](#)
62. Esteller M, GarciaFoncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-Repair Gene MGMT and the Clinical Response of Gliomas to Alkylating Agents. *N Engl J Med* 2000;343:1350-4, published in [www November 9.](#)
63. Hegi ME, Diserens A, Gorlia T, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997-1003, published in [www March 10](#)
64. Ho VK, Reijneveld JC, Enting RH, et al. Changing incidence and improved survival of gliomas. *Eur J Cancer* 2014; 50:2309–2318

65. Ronning PA, Helseth E, Meling TR, Johannesen TB. A population-based study on the effect of temozolomide in the treatment of glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2012; 14:1178–1184
66. Scoccianti S, Magrini SM, Ricardi U, et al. Patterns of care and survival in a retrospective analysis of 1059 patients with glioblastoma multiforme treated between 2002 and 2007: a multicenter study by the Central Nervous System Study Group of Airo (Italian Association of Radiation Oncology). *Neurosurgery* 2010; 67:446–458

